

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ЛИЦ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ В КРОВИ ВАНАДИЯ

Дианова Д.Г.^{1,2}, Долгих О.В.^{1,3}, Алексеев В.Б.¹

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

² ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

³ ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», г. Пермь, Россия

Резюме. Загрязнение окружающей среды ванадием экзогенного происхождения способствует его накоплению в биосредах человека и изменяет возможность организма адекватно отвечать на негативное воздействие экспозиции гаптенами. Целью работы явилось, используя метод проточной цитофлюориметрии, оценить иммунологическую реактивность у лиц с повышенным содержанием в крови ванадия (гаптена). Обследовано взрослое население с различным уровнем в крови ванадия. Группа наблюдения (n = 50) с уровнем контаминации ванадием статистически значимо (p < 0,001) в 3,7 раза превышавшей верхнюю границу референтного уровня и в 4,3 раза – среднegrupповое содержание ванадия у обследуемых группы сравнения в крови которых концентрация ванадия соответствовала диапазону референтных значений (n = 42). Установлено, что у лиц с избыточной контаминации крови ванадием отмечается интенсификация процессов активации лимфоцитов, повышение уровня эффекторных клеток с хелперной активностью, дефицит регуляторных лимфоцитов и гуморального звена иммунной системы, угнетение р53-зависимого контроля клеточного цикла. Таким образом, использование метода проточной цитометрии позволяет оценить иммунологическую реактивность у лиц с различным уровнем контаминации крови химическими веществами экзогенного происхождения, а также определить адаптационные возможности организма к воздействию химических факторов окружающей среды.

Ключевые слова: проточная цитометрия, иммунологическая реактивность, ванадий

EXPERIENCE OF APPLYING FLOW CYTOMETRY TO ASSESS IMMUNOLOGIC REACTIVITY IN SUBJECTS WITH INCREASED BLOOD VANADIUM CONCENTRATION

Dianova D.G.^{a, b}, Dolgikh O.V.^{a, c}, Alekseev V.B.^a

^a Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

^b Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation

^c Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

Abstract. Environmental pollution with external vanadium results in its accumulation in human biological media and alters ability of human body to properly react to negative impact after exposure to haptens. Aim of

Адрес для переписки:

Долгих Олег Владимирович
ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
614045, Россия, г. Пермь, ул. Монастырская, 82.
Тел.: 8 (342) 236-39-30.
E-mail: oleg@fcrisk.ru

Address for correspondence:

Dolgikh Oleg V.
Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies
614045, Russian Federation, Perm, Monastyrskaya str., 82.
Phone: 7 (342) 236-39-30.
E-mail: oleg@fcrisk.ru

Образец цитирования:

Д.Г. Дианова, О.В. Долгих, В.Б. Алексеев «Опыт применения метода проточной цитометрии для оценки иммунологической реактивности у лиц с повышенным содержанием в крови ванадия» // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 2. С. 203–208. doi: 10.46235/1028-7221-312-EOA

© Дианова Д.Г. и соавт., 2020

For citation:

D.G. Dianova, O.V. Dolgikh, V.B. Alekseev “Experience of applying flow cytometry to assess immunologic reactivity in subjects with increased blood vanadium concentration”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 2, pp. 203–208. doi: 10.46235/1028-7221-312-EOA

DOI: 10.46235/1028-7221-312-EOA

the work was to assess immunologic reactivity in subjects bearing increased blood vanadium (haptен) level by using flow cytometry. There were examined adults bearing various blood vanadium concentration. The test group was comprised by adult subjects ($n = 50$) having blood vanadium concentration exceeding that one for the upper limit of the reference level and mean reference group ($n = 42$) corresponding to reference range by 3.7- ($p < 0.001$) and 4.3-fold, respectively. It was found that subjects with excessively vanadium-contaminated serum were featured with stronger lymphocytes activation, increased count of effector helper T cells, lowered count of regulatory lymphocytes and decreased humoral immune arm, and suppressed p53-dependent control of cellular cycle. Thus, flow cytometry allows to assessing immunologic reactivity in subjects with varying level of blood exogenous chemicals as well as determining body adaptation potential to effects exerted by environmental chemical cues.

Keywords: flow cytometry, immunologic reactivity, vanadium

Введение

Химические вещества различного происхождения существенно влияют на адаптационные возможности организма, а в зависимости от времени воздействия и дозы оказывают иммуномодулирующее, иммунотоксическое или иммуностимулирующее действие [2, 3, 4, 5, 6, 11, 12]. Техногенное загрязнение ванадием и его соединениями источников питьевой воды, атмосферного воздуха и почвы представляет серьезную угрозу для здоровья населения. Соединения ванадия применяются в самых разных отраслях промышленности (в сталеплавильной промышленности, автомобильной и горнодобывающей, в атомной энергетике, авиаприборостроении и др.) [1]. Между тем отмечается рост интереса к ванадию и ванадийсодержащим соединениям как к потенциальным лекарственным средствам. В последнее десятилетие появился широкий спектр соединений ванадия, используемых в качестве терапевтических средств для лечения диабета, туберкулеза, анемии, ревматизма, ВИЧ-инфекции, артериальной гипертензии, вирусных и бактериальных инфекции, злокачественных новообразований [1, 8, 12].

Ванадий (гаптен) — металл переменной валентности, которому в организме отводится роль важного биологического регулятора. Основными функциями ванадия в организме являются участие в работе щитовидной железы, стимуляция и усиление пролиферации клеток костного мозга, изменение активности ферментных систем, инициация каскада сигнальных событий, которые ведут к изменению экспрессии генов, цитокинов, мембранных и внутриклеточных маркеров апоптоза и т.д. [1, 2, 3, 7, 9, 14, 15]. Избыток ванадия в организме вызывает нарушения работы дыхательной системы, воспалительные процессы кожи и слизистых органа зрения, аллергические реакции, миелосупрессию [8]. Пятивалентный ванадий обладает мутагенным действием [5]. Состояния, связанные с дефицитом ванадия встречаются крайне редко, между тем описаны случаи развития сахарного диабета, атеросклероза и маниакально-депрессивного психоза у людей с недостатком ванадия в организме [11, 15]. У животных при нехватке ванадия в организме отмечалось нарушение обмена железа и развитие анемии, дисбаланс в системе «костеобразова-

ние — резорбция костной ткани» и недоразвитие костей скелета. Несмотря на большое количество научных данных о влиянии ванадия на различные органы и системы, его эффекты на отдельные составляющие компоненты иммунной системы при накоплении в организме, требуют дальнейшего углубленного изучения. Использование лазерной проточной цитофлуориметрии дает возможность получить важнейшую информацию о функциональном состоянии иммунной системы в условиях повышенной внешнесредовой химической нагрузки [4]. Очевидно, использование современных диагностических технологий, таких как метод проточной цитометрии для выявления особенностей формирования иммунного ответа, как ведущего фактора адаптации организма к условиям внешней среды, представляет значительный научный и практический интерес.

Цель работы — с помощью проточной цитофлуориметрии оценить иммунологическую реактивность у лиц с повышенным содержанием в крови ванадия (гаптена).

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнено в соответствии с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. (с изменениями и дополнениями 2008 г.) и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. Информированное согласие на участие в исследовании и использование персональных данных подписано всеми участниками исследования.

Результаты настоящего исследования базируются на данных углубленного медицинского обследования 92 человека в возрасте от 22 до 55 лет (средний возраст $37,59 \pm 1,14$ лет), имеющих различные уровни контаминации крови ванадием (по результатам масс-спектрометрических исследований). Группа сравнения — 42 человек с уровнем контаминации ванадием, соответствующим диапазону референтных значений ($0,00006$ – $0,00087$ мг/дм³) его содержания в крови, среднегрупповое содержание ванадия в крови соответствовало $0,00076 \pm 0,00014$ мг/дм³. Группа наблюдения — 50 человек с уровнем контаминации ванадием статистически значимо ($p < 0,001$) в 3,7

раза превышавшей верхнюю границу референтного уровня и в 4,3 раза – среднегрупповое содержание ванадия у обследуемых группы сравнения, что соответствовало $0,00323 \pm 0,00061$ мг/дм³.

Иммунофенотипирование проводилось с помощью метода проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре FACSCalibur фирмы Becton Dickinson (BD, США). Выполнена оценка уровня экспрессии CD3⁺CD4⁺, CD19⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺(NKT), CD3⁺CD25⁺, CD3⁺CD95⁺ (FAS), CD4⁺25⁺CD127⁻ (Treg) и p53.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Проверка распределения количественных данных проводилась с помощью статистического критерия Колмогорова–Смирнова. Представленные данные описаны с помощью среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки (m) и 95%-ного доверительного интервала для медианы (95% CI). Для проверки нулевых гипотез о равенстве средних значений между двумя независимыми группами применялся критерий Стьюдента. Сравнение выборочных данных с референтными уровнями выполнено с использованием одновыборочного критерия Вилкоксона. Уровень значимости, на котором проводилась проверка нулевых гипотез, принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Цитофлуориметрическая оценка показателей иммунной системы показала, что у обследуемых группы наблюдения статистически значимо ($p < 0,001$) снижено в среднем в 1,3 раза количество CD19⁺ лимфоцитов (относительное число) и CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов (относительное и абсолютное число) по сравнению с величинами, идентифицированными у обследуемых группы сравнения (табл. 1). Результаты иммунологического тестирования выявили, что у лиц, характеризующихся избыточным содержанием ванадия в крови, статистически значимо ($p < 0,001$) в 3,6 раза снижено процентное содержание регуляторных клеток относительно показателей, полученных у лиц в биосредах которых ванадий идентифицирован в пределах референтных значений. У обследуемых группы наблюдения статистически значимо ($p < 0,001$) в 2,4 раза реже экспрессируется белок p53, чем у обследуемых группы сравнения. Установлено, что у лиц, в крови которых среднегрупповое содержание ванадия превышает референтные значения, статистически значимо ($p < 0,001$) в 1,4 раза на Т-лимфоцитах повышена экспрессия маркера ранней активации CD25⁺ рецептора по сравнению со значениями, выявленными у лиц, в биосредах которых содержание ванадия не превышает предел референтного интервала. Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса выявила статистически значимое ($p = 0,044$) повышение в 1,1 раза процентного содержания CD4⁺ лимфоцитов у обследуемых группы наблюдения по отношению к

результатам, полученным у обследуемых группы сравнения.

Ванадий, являясь ультрамикрэлементом, концентрация которого в организме не должна превышать 0,000001%, относится к важным регуляторам многих физиологических процессов [11, 12, 13, 15]. Обнаружить ванадий можно во всех органах и тканях человека, но значительные концентрации данного металла идентифицируются в костной ткани, сердечной мышце, ткани щитовидной железы, почках, печени, легких, волосах, грудном молоке и молозиве [9, 13]. Установлено, что на клеточном уровне ванадий повышает активность ферментов, участвующих в метаболизме гликогена и липидов, модифицирует активность H⁺, K⁺-АТФазы, Na⁺, K⁺-АТФазы и Ca²⁺, Mg²⁺-АТФазы, стимулирует ванадат-зависимое окисление NADH, влияет на транспорт аминокислот [7, 8, 13, 15, 16]. Ванадий может взаимодействовать с тирозингидроксилазой, аденилаткиназой, рибонуклеазой, глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназой, ферментами, которые содержат фосфатные группы [11]. Ванадат является конкурентным ингибитором глюкозо-6-фосфатазы, фермента, играющего важную роль в развитии инсулинрезистентности [13]. Целым рядом выполненных иммунологических исследований показано, что в условиях экспозиции ванадия происходит отклонение от физиологической нормы показателей клеточного звена и гуморального звена иммунной системы, концентрации цитокинов в крови, показателей апоптоза у детей [2, 11] и взрослых [3]. Установлено, ванадий способен модифицировать активность множество путей внутриклеточной сигнализации: путь, регулируемый p53, который является ключевым регулятором клеточного деления; путь NF-κB, ассоциированный с осуществлением адекватного иммунного ответа; сигнальные пути, координирующие пролиферацию и выживание клеток (p38 MAPK, JNK-каскад, ERK1/2-каскад, PI3K/Akt/mTOR) [15]. Значимо влияние ванадия на митоген активируемый протеинкиназный каскад (MAPK), так как именно он обеспечивает регуляцию иммунного ответа [9]. Ванадий способен влиять на скорость окислительно-восстановительных процессов в организме. В зависимости от времени воздействия ванадий оказывает либо антиоксидантное, либо прооксидантное действие в клетке [14]. Значительная концентрация активных форм кислорода (ROS) обуславливает окислительный стресс. При этом малые концентрации ROS (перекиси, свободные радикалы и др.) выполняют сигнальные функции, выступая в роли вторичных посредников в редокс-чувствительных сигнальных каскадах. Модифицирующее влияние ванадия на активность NADH митохондрий [15] и способность ванадия непосредственно накапливаться в митохондриях [14] изменяют реализацию апоптоза. В экспериментальных моделях длительная экспозиция ванадия

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ОБСЛЕДУЕМЫХ ЛИЦ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ КОНТАМИНАЦИИ КРОВИ ВАНАДИЕМ

TABLE 1. INDICATORS OF THE IMMUNE STATUS IN THE EXAMINED INDIVIDUALS, DEPENDING ON THE LEVEL OF BLOOD CONTAMINATION WITH VANADIUM

Наименование показателя Name of the indicator	Обозначение Designation	Группа сравнения Observation group n = 42	Группа наблюдения Comparison group n = 50	t	p
Процент CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов, % The percentage of CD3 ⁺ CD4 ⁺ lymphocytes, %	M±m 95% CI	42,06±0,92 41,78-42,34	44,73±0,93 44,47-44,97	2,04	0,044
Абсолютное количество CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов, 10⁹/л The absolute number of CD3 ⁺ CD4 ⁺ lymphocytes, 10 ⁹ /l	M±m 95% CI	0,84±0,04 0,83-0,85	0,84±0,03 0,83-0,85	0,00	1,000
Процент CD19⁺ лимфоцитов, % The percentage of CD19 ⁺ lymphocytes, %	M±m 95% CI	11,06±0,51 10,91-11,21	10,34±0,45 10,22-10,46	10,5	< 0,001
Абсолютное количество CD19⁺ лимфоцитов, 10⁹/л The absolute number of CD19 ⁺ lymphocytes, 10 ⁹ /l	M±m 95% CI	0,23±0,02 0,22-0,24	0,20±0,01 0,200-0,201	0,89	0,373
Процент CD4⁺25⁺CD127⁻ лимфоцитов, % The percentage of CD4 ⁺ 25 ⁺ CD127 ⁻ lymphocytes, %	M±m 95% CI	1,97±0,19 1,91-2,03	0,55±0,06 0,53-0,57	7,13	< 0,001
Процент CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов, % The percentage of CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ lymphocytes, %	M±m 95% CI	14,30±0,60 14,12-14,48	10,50±0,48 10,37-10,63	4,95	< 0,001
Абсолютное количество CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов, 10⁹/л The absolute number of CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ lymphocytes, 10 ⁹ /l	M±m 95% CI	0,29±0,02 0,28-0,30	0,20±0,01 0,200-0,201	4,02	< 0,001
Процент CD3⁺CD25⁺ лимфоцитов, % The percentage of CD3 ⁺ CD25 ⁺ lymphocytes, %	M±m 95% CI	9,21±0,63 8,94-9,48	12,59±0,47 12,41-12,77	6,94	< 0,001
Абсолютное количество CD3⁺CD25⁺ лимфоцитов, 10⁹/дм³ The absolute number of CD3 ⁺ CD25 ⁺ lymphocytes, 10 ⁹ /dm ³	M±m 95% CI	0,18±0,01 0,17-0,18	0,24±0,01 0,23-0,24	4,24	< 0,001
Процент CD3⁺CD95⁺ лимфоцитов, % The percentage of CD3 ⁺ CD95 ⁺ lymphocytes, %	M±m 95% CI	35,14±1,55 34,48-35,80	34,66±1,45 35,09-36,23	0,23	0,821
Абсолютное количество CD3⁺CD95⁺ лимфоцитов, 10⁹/дм³ The absolute number of CD3 ⁺ CD95 ⁺ lymphocytes, 10 ⁹ /dm ³	M±m 95% CI	0,69±0,03 0,68-0,70	0,66±0,03 0,65-0,67	0,71	0,481
Процент p53, % The percentage of p53, %	M±m 95% CI	3,42±0,29 3,33-3,51	1,44±0,11 1,44-1,47	6,38	< 0,001

Примечание. p – достоверность различий показателей между группой сравнения и группой наблюдения согласно t-критерию Стьюдента.

Note. p, the reliability of differences between the comparison group and the observation group according to t-Student test.

вызывала остановку клеточного цикла и инициацию апоптоза [12].

По результатам ряда исследований установлено, что в зависимости от концентрации ванадия и экспериментальной модели ванадий

опосредует изменения экспрессии CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ [15], CD3⁺CD95⁺, CD3⁺CD25⁺, Treg, p53 и дисбаланс проапоптотических и антиапоптотических цитокинов, а также модифицирует реализацию апоптоза [2, 3, 15]. В системе *in vivo*

доказано, что метаванадат аммония при концентрации 5-60‰ вызывал субпопуляционный дисбаланс Т-лимфоцитов периферической крови и ингибирование пролиферации Т-клеток селезенки [14]. Следует отметить, что Т-лимфоцитам отводится важнейшая роль в регуляции функциональной активности В-лимфоцитов [16]. Ванадий в системе *in vitro*, оказывая влияние на активность GTPases, изменял уровень экспрессии мембранных маркеров на В-лимфоцитах [15]. Экспериментально показано, что метаванадат натрия в диапазоне концентрации 0-3,99 мМ усиливал продукцию IFN γ и IgG В-лимфоцитами [15]. Первостепенное значение в процессе модуляции иммунного ответа в условиях повышенной гаптенной нагрузки, в том числе химическими веществами различной природы, отводится регуляторным клеткам. Активированные Treg способны подавлять иммунный ответ и ингибировать выход Т-эффекторов в очаг патологического процесса, а также вызывать гибель активированных CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ клеток посредством перфорин-гранзимного механизма. Т-эффекторы способны приобретать невосприимчивость к супрессии Treg-клетками в условиях гиперэкспрессии цитокинов Th2 (IL-6) [16].

Очевидно, влияние ванадия на значительное количество ферментативных и сигнальных систем клетки предполагает наличие у него широкого спектра эффектов на иммунную систему. В условиях избыточного содержания ванадия в биосредах (кровь) отмечается дисбаланс в иммунной системе, а использование метода проточной цитометрии позволяет не только определить количественные показатели компонентов иммунной системы, но и установить их функциональную активность.

Заключение

Изменения, формирующиеся в условиях повышенной контаминации крови химическими

веществами экзогенного происхождения (гаптенами), определяют качество и силу иммунного ответа, следовательно, степень адаптации организма к негативному воздействию факторов среды обитания. Понимание основ взаимодействия антигена и иммунной системы, путей иммунорегуляции позволяет своевременно выявить и устранить нарушения иммунологической реактивности, обусловленные воздействием химических факторов гаптенной природы. Установлено, что у лиц при идентификации в их крови ванадия, концентрация которого в 3,7 раза превышает референтный уровень, отмечается иммунный дисбаланс. Обнаружено, что у обследуемых в крови которых содержание ванадия превышает референтные значения, статистически значимо ($p < 0,001$) до 30% снижено количество CD19 $^{+}$ лимфоцитов и CD3 $^{+}$ CD16 $^{+}$ CD56 $^{+}$ лимфоцитов, до 70% снижено содержание внутриклеточного протеина p53 и количество CD4 $^{+}$ 25 $^{+}$ CD127 $^{-}$ лимфоцитов относительно значений, полученных у обследуемых в биосредах которых ванадий идентифицирован в пределах референтных значений. У лиц с избыточным содержанием ванадия в крови установлено статистически значимое ($p = 0,001-0,044$) повышение до 10% CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$ лимфоцитов и до 40% CD3 $^{+}$ CD25 $^{+}$ лимфоцитов по сравнению с результатами, выявленными у обследуемых в биосредах которых содержание ванадия не превышает референтные значения. Таким образом, у лиц, проживающих в условиях экзогенной экспозиции, происходит накопление ксенобиотиков в биосредах, что указывает на необходимость оценки состояния иммунной системы с использованием метода проточной цитометрии для ранней диагностики донозологических состояний, ассоциированных с воздействием ванадия.

Список литературы / References

1. Гринь С.А., Кузнецов П.В., Питак И.В. Влияние соединений ванадия на окружающую среду // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 2012. № 6 (10). С. 9-12. [Grin S.A., Kuznetsov P.V., Pitak I.V. The effect of vanadium compounds on the environment. *Vostochno-Evropeyskiy zhurnal peredovykh tekhnologiy = East European Journal of Advanced Technology*, 2012, no. 6 (10), pp. 9-12. (In Russ.)]
2. Дианова Д.Г., Предеина Р.А., Пирогова Е.А. Оценка цитокинового статуса детей, проживающих в условиях хронического аэрогенного воздействия ванадия // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8, № 17. С. 294-296. [Dianova D.G., Predeina R.A., Pirogova E.A. Assessment of the cytokine status of children living under conditions of chronic aerogenic exposure to vanadium. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, no. 17, pp. 294-296. (In Russ.)]
3. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2016. 300 с. [Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Features of immunological and genetic disorders in humans under conditions of destabilization of the environment]. Perm: Perm National Research Polytechnic University, 2016. 300 p.
4. Зайцева Н.В., Дианова Д.Г. Метод проточной цитометрии в диагностике нарушений показателей иммунной системы у детей, проживающих в условиях техногенной нагрузки // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17), № 2 (1). С. 60-61. [Zaitseva N.V., Dianova D.G. Flow cytometry method in the diagnosis of disorders of the immune system in children living under anthropogenic load. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8 (17), no. 2 (1), pp. 60-61. (In Russ.)]

5. Зайцева Н.В., Ланин Д.В., Черешнев В.А. Иммунная и нейроэндокринная регуляция в условиях воздействия химических факторов различного генеза. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2016. 236 с. [Zaitseva N.V., Lanin D.V., Chereshev V.A. Immune and neuroendocrine regulation under the influence of chemical factors of various origins]. Perm: Perm National Research Polytechnic University, 2016. 236 p.
6. Черешнев В.А., Гамбургцев А.Г. Экология, мониторинг и здоровье людей // Вестник РАН, 2017. Т. 87, № 2. С. 121-129. [Chereshev V.A., Gamburtsev A.G. Ecology, monitoring and human health. *Vestnik RAN = Bulletin of the Russian Academy of Sciences*, 2017, Vol. 87, no. 2, pp. 121-129. (In Russ.)]
7. Chasteen N.D., Lord E.M., Thompson H.J., Grady J.K. Vanadium complexes of transferrin and ferritin in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, 1986, Vol. 884, no. 1, pp. 84-92.
8. Engelhart S., Segal R.J. Allergic reaction to vanadium causes a diffuse eczematous eruption and titanium alloy orthopedic implant failure. *Cutis*, 2017, Vol. 99, no. 4, pp. 245-249.
9. Fallahi P., Foddis R., Elia G., Ragusa F., Patrizio A., Benvenga S., Cristaudo A., Antonelli A., Ferrari S.M. Vanadium pentoxide induces the secretion of CXCL9 and CXCL10 chemokines in thyroid cells. *Oncol. Rep.*, 2018, Vol. 39, no. 5, pp. 2422-2426.
10. Fraile B., Martinez-Onsurbe P., Olmedilla G., Paniagua R., Royuela M., Rodriguez-Berriguete G. MAP kinases and prostate cancer. *J. Signal Transduction*, 2012, Vol. 2012, 169170. doi: 10.1155/2012/169170.
11. Gioacchino M., Sabbioni E., Giampaolo L., Schiavone C., Sciascio M.B., Reale M., Verna N., Qiao N., Paganelli R., Conti P., Boscolo P. *In vitro* effects of vanadate on human immune functions. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2002, Vol. 32, no. 2, pp. 147-154.
12. Kioseoglou E., Petanidis S., Gabriel G., Salifoglou A. The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics. *Coord. Chem. Rev.*, 2015, Vol. 301-302, pp. 87-105.
13. Kosta L., Byrne A.R., Dermelj M. Trace elements in some human milk samples by radiochemical neutron activation analysis. *Sci. Total Environ.*, 1983, Vol. 29, pp. 261-268.
14. Suma P.R.P., Padmanabhan R.A., Telukutla S.R., Ravindran R., Velikkakath A.K.G., Dekiwadia C.D., Paul W., Shenoy S.J., Laloraya M., Srinivasula S.M., Bhosale S.V., Jayasree R.S. Paradigm of vanadium pentoxide nanoparticle-induced autophagy and apoptosis in triple-negative breast cancer cells. bioRxiv preprint, 2019. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/810200v1.full>.
15. Tsave O., Petanidis S., Kioseoglou E., Yavropoulou M.P., Yovos J.G., Anastakis D., Tsepa A., Salifoglou A. Role of vanadium in cellular and molecular immunology: association with immune-related inflammation and pharmacotoxicology mechanisms. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2016, Vol. 2016, 4013639. doi: 10.1155/2016/4013639.
16. Yang S., Xie C., Chen Y., Wang J., Chen X., Lu Z., June R., Zheng S. Differential roles of TNF α -TNFR1 and TNF α -TNFR2 in the differentiation and function of CD4⁺Foxp3⁺ induced Treg cells *in vitro* and *in vivo* periphery in autoimmune diseases. *Cell Death Dis.*, 2019, Vol. 10, 27. doi: 10.1038/s41419-018-1266-6.

Авторы:

Дианова Д.Г. — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Долгих О.В. — д.м.н., заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», г. Пермь, Россия

Алексеев В.Б. — д.м.н., директор ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Пермь, Россия

Authors:

Dianova D.G., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Senior Research Associate, Department of Immunobiological Methods of Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; Associate Professor, Department of Pharmacology, Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation

Dolgikh O.V., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Immunobiological Methods of Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; Professor, Department of Human Ecology and Life Safety, Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

Alekseev V.B., PhD, MD (Medicine), Director, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

Поступила 08.06.2020
Принята к печати 06.07.2020

Received 08.06.2020
Accepted 06.07.2020