

4. Grigor'ev Yu.I., Ershov A.V., Silin I.I. Air quality and childhood morbidity. *Gigiena i sanitariya*. 2010; 89(4): 28-31. (in Russian)
5. Kuchma V.R. *Hygiene of Children and Adolescents [Gigiena detey i podrostkov]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
6. Sergeev O.V., Speranskaya O.A. *Substances that Disrupt the Endocrine System: Status and Possible Directions of Work [Veshchestva, narushayushchie rabotu endokrinnoy sistemy: sostoyanie problemy i vozmozhnye napravleniya raboty]*. Samara: As Gard; 2014. (in Russian)
7. Gil'denskiol'd R.S., Novikov Yu.V., Khamidulin R.S., Aniskina R.I., Vinokur I.L. Heavy metals in environment and their impact on a body. *Gigiena i sanitariya*. 1992; 71(5-6): 6-9. (in Russian)
8. Korchina T.Ya., Korchin V.I. Comparative characteristics of lead and cadmium intoxication in the Khanty-Mansi Autonomous District. *Gigiena i sanitariya*. 2011; 90(2): 8-10. (in Russian)
9. Luzhetskii K.P. *Hygienic assessment of the impact of natural and anthropogenic chemical factors on the development of iodine deficiency diseases in children and the improvement of preventive: Diss. Perm'*; 2010. (in Russian)
10. Vandysheva A.Yu., Luzhetskii K.P., Ustinova O.Yu., Shcherbakov A.A. Rates of the biological maturation and particularities of violation of the locomotor system in children under conditions of oral exposure to strontium in drinking water. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2015; (12): 45-7. (in Russian)
11. Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Plakhova L.V., Suetina G.N. Influence of multimetallic pollution of environmental objects on changes in the trace element composition of the biological media in children. *Gigiena i sanitariya*. 2004; 83(4): 11-5. (in Russian)
12. Abramova N.A., Fadeev V.V., Gerasimov G.A., Mel'nichenko G.A. Environmental Goitrogens and Goitrogenic Factors. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2006; 2(1): 21-32. (in Russian)
13. Lanin D.V. The analysis of the co-regulation between the immune and neuroendocrine systems under exposure to risk factors. *Analiz riska zdorov'yu*. 2013; (1): 73-81. (in Russian)
14. Ustinova O.Yu., Zaytseva N.V., Permyakov I.A., Vandysheva A.Yu., Verikhov B.V. The influence of manganese on bone metabolism of the children residing in the conditions of the influence of chemical factors of the environment. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; (9): 314-7. (in Russian)
15. Aminova A.I., Ustinova O.Yu., Luzhetskii K.P., Maklakova O.A. Prevention technologies ecobulletin of allergic respiratory diseases in children in preschool institutions. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2011; (5): 86-7. (in Russian)
16. Shtina I.E., Luzhetskii K.P., Ustinova O.Yu. Assessment of the effectiveness of preventing physical development and malnutrition (E44-46) associated with the effects of metals (lead, manganese, nickel, cadmium, chromium) in children. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2017; (4): 38-42. (in Russian)
17. Vorontsov I.M., Mazurin A.V. *Propedeutics of Childhood Diseases [Propedevtika detskikh bolezney]*. St. Petersburg: Foliant; 2009. (in Russian)
18. Reference data. Metod analiza ICP-MS, 1999-2001g. ALS Skandinavia. Available at: https://www.alsglobal.se/media/pdf/reference_data_biomonitoring_120710.pdf
19. MR 01-19/31-17. Methodical recommendations for assessing the physical development and health status of children and adolescents, studying the medical and social reasons for the formation of deviations in health. Moscow; 1996. (in Russian)
20. Tits N.U. *Clinical Guidelines for Laboratory Tests: Guidelines [Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam: rukovodstvo]*. Moscow: YUNIMED-press; 2003. (in Russian)
21. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. New-York: McGraw-Hill; 1994.

Поступила 15.09.17

Принята к печати 25.12.2017

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 613.95:616-092:612.017.1.064:614.72:546.62

Долгих О.В.¹, Отавина Е.А.¹, Аликина И.Н.¹, Казакова О.А.¹, Жданова-Заплесвичко И.Г.², Гусельников М.А.¹

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ АЭРОГЕННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ АЛЮМИНИЕМ

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь;²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области, 664003, Иркутск

Установлено, что в группе детского населения, проживающего в условиях аэрогенной экспозиции алюминия, средняя концентрация алюминия в моче достоверно ($p < 0,05$) превышала референтные значения в 5,5 раза и аналогичный показатель в группе сравнения в 4,5 раза. Оценка параметров зависимости «средняя концентрация вещества в атмосферном воздухе – концентрация вещества в моче» позволила получить адекватные ($F \geq 3,96$, $p \leq 0,05$) и биологически правдоподобные модели зависимости концентрации алюминия в моче от его средней концентрации при поступлении из атмосферного воздуха. Установлено достоверное превышение общей и специфической к алюминию сенсибилизации в основной группе по отношению к группе сравнения в 1,4 и 1,5 раз соответственно. Уровень специфического IgG к алюминию у 44% детей обследуемой группы достоверно превышал референтный уровень и аналогичные показатели группы сравнения ($p < 0,05$). Установлено достоверное снижение в 1,9 раза ($p < 0,05$) содержания серотонина в группе наблюдения по отношению к контрольной группе. Анализ причинно-следственных связей позволил верифицировать понижение концентрации серотонина в крови при увеличении содержания алюминия в моче ($R^2 = 0,20$; $p < 0,05$). Выявлены особенности иммунорегуляторных нарушений у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции алюминия, выражающиеся в достоверном по отношению к норме снижении фагоцитарной активности, угнетении количества CD95+, Вах и активации CD127, свидетельствующие о дисрегуляции проинфламмированных процессов клеточной гибели, что в условиях хронической гаптенной экспозиции может привести к формированию иммунной депрессии и в дальнейшем к развитию иммунодефицитных и аутоиммунных состояний. Разработанная система иммунологических показателей и направленность их изменений рекомендуются для мониторинга ранних нарушений иммунорегуляции, ассоциированных с экспозицией алюминия.

Ключевые слова: экспозиция алюминия; иммунорегуляция; клеточная гибель.

Для цитирования: Долгих О.В., Отавина Е.А., Аликина И.Н., Казакова О.А., Жданова-Заплесвичко И.Г., Гусельников М.А. Особенности иммунорегуляторных показателей у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции алюминия. *Гигиена и санитария*. 2017; 97(1): 81-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-1-81-84>

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

Dolgikh O.V.¹, Otavina E.A.¹, Alikina I.N.¹, Kazakova O.A.¹, Zhdanova-Zapslevichko I.G.², Guselnikov M.A.¹

PECULIARITIES OF IMMUNOREGULATORY INDICES IN CHILDREN LIVING IN THE CONDITIONS OF AEROGENOUS EXPOSITION BY ALUMINUM

¹Federal Scientific Center of Medico-Prophylactic Technologies for Health Risk Management, Perm, 614045, Russian Federation;²Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare for the Irkutsk Region, Irkutsk, 664003, Russian Federation

In the group of children population living under conditions of aerogenic exposure to aluminum, the average concentration of aluminum in urine was found to be significantly ($p < 0.05$), by 5.5 times higher than the reference values and by 4.5 times more than the similar index in the comparison group. The estimation of the parameters of the dependence "average concentration of the substance in the ambient air - concentration of the substance in the urine" made it possible to obtain adequate ($F \geq 3.96$, $p \leq 0.05$) and biologically plausible models of the dependence of the concentration of aluminum in urine on its average concentration upon it entering from the atmospheric air. The significant excess of the total and specific sensitization to aluminum in the main group and comparison group was found to be 1.4 and 1.5 times correspondingly. The level of specific IgG to aluminum in 44% of the children of the examined group was significantly higher than the reference level and similar indices of the comparison group ($p < 0.05$). A significant decrease in the serotonin content in the observation group was established to be by 1.9 times ($p < 0.05$) lower than in the control group. The analysis of cause-effect relationships made it possible to verify a decrease in the blood concentration of serotonin with an increase in the urine content of aluminum ($R_2 = 0.20$, $p < 0.05$). There were detected peculiarities of immunoregulatory disorders in children living under conditions of aerogenic exposure to aluminum in terms of a significant decrease in phagocytic activity in relation to the norm, suppression of CD95⁺, Bax and activation of CD127, indicating to a dysregulation of the processes of the programmed cell death, which, under conditions of chronic hapten exposure lead to the formation of immune depression and further to the development of immunodeficient and autoimmune conditions. The developed system of immunological indices and the tendency in their changes are recommended for monitoring of early immunoregulatory disorders associated with exposure to aluminum.

Key words: aluminum exposure; immunoregulation; cell death.**For citation:** Dolgikh O.V., Otavina E.A., Alikina I.N., Kazakova O.A., Zhdanova-Zapslevichko I.G., Guselnikov M.A. Features of immunoregulatory indices in children living under conditions of aerogenic exposure to aluminum. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(1): 81-84. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-1-81-84>**For correspondence:** Oleg V. Dolgikh, MD, PhD, DSci., Professor, Head of Department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation; Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation; Perm State National Research Polytechnic University, Perm, 614990, Russian Federation. E-mail: oleg@frisk.ru**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: 15 September 2017

Accepted: 25 December 2017

Введение

Иммунная регуляция играет важную роль в организации поддержания гомеостаза, поэтому изучение её особенностей в условиях избыточной нагрузки химическими факторами может внести существенный вклад в решение задачи снижения отрицательных последствий негативного воздействия средовых факторов на организм [1–3].

Алюминий относится к иммуноксичным элементам. Этот элемент способен накапливаться в организме и подавлять функцию макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, вызывая при этом не только торможение клеточных реакций, но и митогенный эффект лимфоцитов. Предполагают, что алюминий является возможной причиной клеточного иммунодефицита [4]. Кроме того, алюминий способен вызывать аллергические реакции в связи с его супрессивным действием на мутаген-опосредованный иммунный ответ [5]. В то же время алюминий вызывает обострение целого комплекса аутоиммунных заболеваний, обладает мутагенной активностью [6]. Негативные тенденции в состоянии здоровья детского населения и качества среды обитания обуславливают необходимость мониторинга иммунного статуса детского контингента как наиболее чувствительного к изменению качества окружающей среды [7].

Цель работы – оценка особенностей показателей иммуннорегуляции у детей, проживающих в зоне с высоким содержанием в атмосферном воздухе алюминия, для разработки системы иммунологических показателей мониторинга ранних нарушений иммунной регуляции, ассоциированных с экспозицией алюминием.

Материал и методы

Проведено исследование состояния здоровья детей, включающее обследование 94 детей в возрасте от 5 до 10 лет, составляющих группу наблюдения, проживающих и посещающих детские сады и школы в зоне, характеризующейся высоким содержанием в атмосферном воздухе химических примесей, в том числе алюминия. Атмосферный воздух на территории проживания детей, формирующих опытную группу, характеризовался постоянным присутствием предельно допустимой концентрации (ПДК) алюминия (ПДКс.с. = 0,01 мг/м³), среднесуточная доза для детского населения в данном случае составила 0,02 мг/кг · день. Группу сравнения составили 45 детей, места проживания и посещаемые ими школы и дошкольные учреждения находятся на условно чистой территории, где величина содержания в атмосферном воздухе алюминия является допустимой (< 0,1 ПДК).

При изучении причинно-следственных связей в системе «экспозиция – эффект» закладывался принцип пороговости действия, заключающийся в том, что проявление отрицательных ответных реакций со стороны здоровья начинается с недействующего уровня. Определение этого уровня основывалось на условии, что в виде реперного уровня была взята величина, соответствующая верхней 95%-ной доверительной границе построенной модели. Область определения используемых моделей логистической регрессии, отображающих зависимости «экспозиция – эффект» и «маркер экспозиции – эффект» соответствовала диапазонам зависимых переменных, принимающих неотрицательные значения (0,005–0,0354 мг/дм³).

Таблица 1

Особенности общей и специфической сенсибилизации у детей при аэрогенной нагрузке алюминием

Показатель	Норма	Группа наблюдения ($M \pm m$)	Группа контроля ($M \pm m$)
Алюминий в моче, мг/дм ³	0,0065 ± 0,0035	0,036 ± 0,004*	0,008 ± 0,003
IgG к алюминию, у.е.	0–0,1	0,148 ± 0,02*	0,099 ± 0,011

Примечание. * – достоверные отклонения от референтного уровня и группы сравнения ($p < 0,05$).

Обследование включало: определение содержания IgG специфического к алюминию, IgE общего методом иммуноферментного анализа, исследования фагоцитарной активности с использованием формализированных эритроцитов баранов. Определение субпопуляций лимфоцитов (CD95+, CD127-), а также исследование экспрессии белка *bax* проводили методом мембранной иммуофлюоресценции с соответствующими мечеными моноклональными антителами (МКАТ) на проточном цитометре FACSCalibur с универсальной программой CellQuestPro [8]. Для измерения содержания алюминия в крови и моче использовали метод масс-спектрометрии (МС) с индуктивно связанной плазмой, в соответствии с МУК 4.1.3230–14 [6] (зав. отд., д-р биол. наук Уланова Т.С.).

Статистический анализ результатов включал в себя описательную статистику и двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента, а также метод корреляционно-регрессионного анализа, оценивающий достоверность параметров и адекватность моделей по критерию Фишера и коэффициенту детерминации (R^2). Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$. Анализ нормального распределения исследуемых выборок проводился с использованием критерия χ -квадрат. Исследования выполнялись в отделе математического моделирования систем и процессов (зав. отд., канд. техн. наук Д.А. Кирьянов).

Результаты

Установлено, что в основной группе обследуемых средняя концентрация алюминия в моче достоверно ($p < 0,05$) превышала референтные значения [9] ($0,0065 \pm 0,0035$ мг/дм³) в 5,5 раза и данный показатель группы сравнения – в 4,5 раза (табл. 1). Оценка параметров зависимости «средняя концентрация вещества в атмосферном воздухе – концентрация вещества в моче» позволила получить адекватные ($F \geq 3,96$, $p \leq 0,05$) и биологически правдоподобные модели зависимости концентрации алюминия в моче от его средней концентрации [10] при поступлении из атмосферного воздуха. Модель зависимости содержания алюминия в моче от его содержания в атмосферном воздухе характеризовалась следующими параметрами: $y = -0,016 + 40,680x$; $R^2 = 0,26$; $F = 69,46$; $p = 0,0001$.

В результате проведенного иммунологического обследования у 43% детей основной группы выявлено достоверное повышение по отношению к норме и группе сравнения уровня общей сенсибилизации по критерию IgE. Кроме того, величина IgG специфического к алюминию у 44% детей, составляющего обследуемую группу, оказалось достоверно выше референтного уровня и аналогичного показателя группы сравнения ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Сравнительный анализ с референтным диапазоном позволил выявить у детей, проживающих в условиях экспозиции алюминием, достоверное подавление врожденного клеточного иммунитета, в связи с чем у 42% детей группы наблюдения установлено снижение активности фагоцитарного звена иммунитета по показателю абсолютного фагоцитоза, у 56% детей по показателю процента фагоцитоза, а также по критерию фагоцитарного числа у 75% детей. Аналогичная тенденция наблюдается и при сравнении с показателями группы контроля, причем кратность снижения показателей фагоцитоза по сравнению с контролем также

Таблица 2

Иммунологические показатели у детей при аэрогенной нагрузке алюминием

Показатель	Норма	Группа наблюдения ($M \pm m$)	Группа контроля ($M \pm m$)
Фагоцитарное число, у.е.	0,8–1,2	0,68 ± 0,05*	0,91 ± 0,14
Процент фагоцитоза, %	40–60	34,47 ± 2,20*	42,46 ± 4,34
<i>Bax</i> , %	5–9	4,03 ± 0,91*	6,86 ± 0,34
CD3+CD95+-лимфоциты, абсолютные, 10 ⁹ /дм ³	0,40–0,70	0,33 ± 0,03*	0,40 ± 0,02
CD127-лимфоциты, относительные, %	0,8–1,4	1,98 ± 0,28*	1,44 ± 0,18

Примечание. * – достоверные отклонения от нормы и показателей группы сравнения ($p < 0,05$).

была достоверна и составила 1,5, 1,2 и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$). Анализ причинно-следственных связей изменения иммунологических тестов при возрастании концентрации алюминия в моче позволил установить реперный уровень содержания алюминия в моче по критерию CD127-(Treg-лимфоцитов) 0,005 мг/л, а также достоверную зависимость повышения CD127-при увеличении концентрации алюминия в моче $b_0 = -1,04$; $b_1 = 19,69$; $R^2 = 0,32$; $p < 0,05$) [10].

Выявлены нарушения иммунного статуса детей, проживающих на территории наблюдения, которые заключались в достоверных отклонениях показателей CD-иммунограммы относительно референтных значений – снижение Annexin V-FITC+7AAD негативных клеток у 56% детей, *Bax* и белка Bcl-2 у 73% детей, CD95+-лимфоцитов у 67% детей ($p < 0,05$). Установлено достоверное повышение содержания показателя клеточной супрессии CD127- у 57% детей группы наблюдения относительно референтного уровня ($p < 0,05$) с сохранением аналогичной тенденции по отношению к показателям группы сравнения (табл. 2).

Обсуждение

В результате проведенного анализа причинно-следственных связей параметризованы зависимости нарушения апоптогенной регуляции, характеризующиеся угнетением содержания *Bax* ($b_0 = -0,67$; $b_1 = 43,05$; $R^2 = 0,59$; $p < 0,05$), CD3 + CD95+абс. ($b_0 = -0,89$; $b_1 = 18,26$; $R^2 = 0,28$; $p < 0,05$) и достоверным повышением уровня CD127 негативных Т-лимфоцитов отн. ($b_0 = 0,90$; $b_1 = 23,99$; $R^2 = 0,24$; $p < 0,05$) от концентрации алюминия в моче.

Установлен достоверно пониженный ($p < 0,05$) уровень серотонина в 1,9 раз в группе наблюдения по отношению к контролю $128,6 \pm 14,2$ нг/см³ при значении в контрольной группе $250,5 \pm 31,7$. Использование модели логистической регрессии позволило количественно охарактеризовать понижение уровня серотонина при возрастании концентрации алюминия в моче ($b_0 = -2,48$; $b_1 = 15,24$; $R^2 = 0,47$; $p < 0,05$), что согласуется с известной тропностью алюминия к нервной системе и процессам синаптической передачи нервного импульса.

На основании установленных закономерностей нарушения иммунорегуляции программированных процессов клеточной гибели в условиях хронической гаптенной супрессии можно ожидать прогрессирования иммунодефицитных и развития аутоиммунных состояний.

Заключение

В качестве особенностей иммунорегуляторных показателей у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции алюминием, можно выделить угнетение количества CD95+, *Bax* и активацию CD127-лимфоцитов и серотонина, ассоциированных с угнетением врожденного иммунитета, апоптотической и серотонинергической регуляции.

Особенности регуляции иммунных нарушений отражают вероятную патогенетическую цепь ранних изменений, ассоциированных с экспозицией алюминием, которые запускаются активацией клеточной супрессии, характеризующейся повышением Treg-лимфоцитов с фенотипом CD127-, а в дальнейшем поддерживаются дефицитом проапоптотических факторов CD95+, Вах, угнетением фагоцитарного звена, снижением медиатора серотонина, характеризующего состояние общей и иммунной депрессии.

Выявленные особенности иммунологических показателей рекомендуется использовать для мониторинга ранних нарушений иммунорегуляции, ассоциированных с ингаляционной экспозицией алюминием.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Сычева Л.П., Журков В.С., Ревазова Ю.А. Генетическая токсикология в гигиене на современном этапе. В кн.: Онищенко Г.Г., Курляндский Б.А., ред. *IV Съезд токсикологов России: Сборник трудов*. М.; 2013: 33-5.
2. МУК 4.1.3230-14. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. М.; 2014.
3. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Маклакова О.А., Землянова М.А., Долгих О.В. и др. Риск-ассоциированные нарушения здоровья учащихся начальных классов школьных образовательных организаций с повышенным уровнем интенсивности и напряженности учебно-воспитательного процесса. *Анализ риска здоровью*. 2017; (1): 66-83.
4. Шугалей И.В., Гарабаджиу А.В., Илюшин М.А., Судариков А.М. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы. *Экологическая химия*. 2012; 21(3): 172-86.
5. Караулов А.В. Вторичные иммунодефицитные состояния: молекулярно-биохимические механизмы развития и методы коррекции. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000; (1): 24-5.
6. Synzynys B.I., Kharlamova O.V., Bulanova N.V. Aluminum Genotoxicity for Plant and Animals. *Toxicol. Lett.* 2003; 144: 1-126.
7. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Землянова М.А., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Характеристика регуляторных систем у детей при воздействии химических факторов среды обитания. *Гигиена и санитария*. 2014; 93(2): 23-6.
8. Головкин А.С., Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В. Современные методы и подходы к изучению апоптоза в экспериментальной биологии. *Медицинская иммунология*. 2012; 14(6): 461-82.

9. Тиц Н.У. *Клиническое руководство по лабораторным тестам: руководство*. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003.
10. МР 2.1.10.0062-12. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей. М.; 2012.

References

1. Sycheva L.P., Zhurkov V.S., Revazova Yu.A. Contemporary genetic toxicology in hygiene. In: Onishchenko G.G., Kurlyandskiy B.A., eds. *IV Congress of Toxicologists of Russia: Proceedings [IV S'ezd toksikologov Rossii Sbornik trudov]*. Moscow; 2013: 33-5. (in Russian)
2. МУК 4.1.3230-14. Measurement of mass concentration of the chemical elements in bio-media (blood, urine) by the inductively coupled plasma mass spectrometry. Moscow; 2014. (in Russian)
3. Zaytseva N.V., Ustinova O.Yu., Luzhetskii K.P., Maklakova O.A., Zemlyanova M.A., Dolgikh O.V., et al. Risk-associated health disorders occurring in junior schoolchildren who attend schools with higher stress and intensity of educational process. *Analiz riska zdorov'yu*. 2017; (1): 66-83. (in Russian)
4. 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): 172-86. (in Russian)
5. Karaulov A.V. Secondary immune deficiency states: Molecular and biochemical mechanisms of the development and the methods for correction. *Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya*. 2000; (1): 24-5. (in Russian)
6. Synzynys B.I., Kharlamova O.V., Bulanova N.V. Aluminum Genotoxicity for Plant and Animals. *Toxicol. Lett.* 2003; 144: 1-126.
7. Lanin D.V., Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Characteristics of regulatory system in children exposed to the environmental chemical factors. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 93(2): 23-6. (in Russian)
8. Golovkin A.S., Zurochka A.V., Khaydukov S.V., Kudryavtsev I.V. Modern methods and approaches to the study of apoptosis in experimental biology. *Meditsinskaya immunologiya*. 2012; 14(6): 461-82. (in Russian)
9. Tits N.U. *Clinical Guidelines for Laboratory Tests: Guidelines [Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam: rukovodstvo]*. Moscow: YUNIMED-press; 2003. (in Russian)
10. МР 2.1.10.0062-12. Quantification assessment of non-carcinogenic risk under exposure to chemicals on the base of evolutionary models' construction. Moscow; 2012. (in Russian)