

Читать
онлайн
Read
online

Зайцева Н.В., Ярома А.В., Долгих О.В., Казакова О.А.

Особенности иммунного статуса и полиморфизма гена *TP53 Pro72Arg (rs1042522)* у детей с дисфункцией вегетативной нервной системы в условиях контаминации биосред бензолом

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисков здоровью населения», 614045, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Нарушения в нейроиммунной регуляции могут быть вызваны как воздействием среды, так и условиями полиморфизма кандидатных генов, в частности транскрипционных.

Цель исследования — оценка влияния биоэкспозиции бензолом и полиморфизма гена *TP53 rs1042522* на формирование особенностей иммунного статуса и фенотипа детей с заболеваниями вегетативной нервной системы (ВНС) (G90.8 и G90.9).

Материалы и методы. В исследовании участвовали 85 детей в возрасте 7–12 лет, проживающих в Пермском крае, имеющих заболевания ВНС (в наблюдении обращались за медицинской помощью чаще в 2,1 раза; $p < 0,05$): 46 детей, экспонированных бензолом (концентрация бензола в крови > 0 мкг/см³; группа наблюдения), и 39 детей, не экспонированных бензолом (группа сравнения). Иммунобиологическими методами определяли уровень CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов (абсолютный), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерферона- γ (IFN- γ) и IgG, специфического к бензолу (IgG_B). В полимеразной цепной реакции в реальном времени оценивали полиморфизм гена.

Результаты. В группе наблюдения контаминация крови бензолом составила $0,0069 \pm 0,0014$ мкг/см³. У детей группы наблюдения относительно группы сравнения наблюдалось снижение экспрессии CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов в 1,4 раза, IFN- γ — в 1,7 раза; одновременно повышено содержание ИЛ-4 в 2,6 раза и IgG_B в 2,5 раза. Установлена достоверная прямая зависимость уровня IgG_B и ИЛ-4 ($r = 0,21$; $r = 0,51$; $p < 0,05$ соответственно), а также обратная зависимость экспрессии IFN- γ ($r = -0,53$; $p < 0,05$) от содержания бензола в крови. В группе наблюдения отмечается значимое ($p < 0,05$) повышение частоты аллеля С и генотипа СС гена *TP53 rs1042522* в 1,4 и 1,6 раза соответственно относительно группы сравнения (RR = 1,60; 95% ДИ 1,21–2,09).

Ограничения исследования. Связаны с ограниченностью выборки.

Заключение. Подтверждена гипотеза участия бензола и изменённого полиморфизма гена *TP53* (аллель С гена *TP53 Pro72Arg*) в формировании относительного риска (RR = 1,60) развития иммунорегуляторных нарушений как условие формирования особого фенотипа заболеваний ВНС (с более частыми проявлениями признаков патологии), ассоциированных с бензолом.

Ключевые слова: дети; вегетативная нервная система; бензол; ген — активатор апоптоза *TP53 rs1042522*

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», протокол заседания № 5 от 28.02.2023. Все участники и их законные представители дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Зайцева Н.В., Ярома А.В., Долгих О.В., Казакова О.А. Особенности иммунного статуса и полиморфизма гена *TP53 Pro72Arg (rs1042522)* у детей с дисфункцией вегетативной нервной системы в условиях контаминации биосред бензолом. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2025; 69(5): 504–509. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2025-69-5-504-509> <https://elibrary.ru/ogtejh>

Для корреспонденции: Ярома Алеся Вячеславовна, e-mail: lady.yaroma@mail.ru

Участие авторов: Зайцева Н.В., Долгих О.В. — концепция, интерпретация, редактирование данных; Ярома А.В. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, составление списка литературы, статистическая обработка данных; Казакова О.А. — анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных. Все авторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила: 14.05.2025 / Принята к печати: 24.06.2025 / Опубликовано: 31.10.2025

Nina V. Zaitseva, Alesya V. Yaroma, Oleg V. Dolgikh, Olga A. Kazakova

Peculiarities of the immune state and *TP53* gene Pro72Arg (rs1042522) polymorphism of the in children with dysfunction of the autonomic nervous system in conditions of contamination of biological media with benzene

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

ABSTRACT

Introduction. Failures of neuro-immune regulation can be caused by both external exposures and polymorphisms of candidate genes, transcription genes in particular.

The purpose of the study. To estimate effects of exposure to benzene and rs1042522 polymorphism of the *TP53* gene on formation of the immune state and phenotype in children suffering from disorders of autonomic nervous system (ANS) (G90.8 and G90.9).

Materials and methods. The study involved eighty-five children (aged 7–12 years) — 46 children exposed to benzene (blood benzene concentration > 0 µg/cm) (observation group), and 39 children not exposed to benzene (reference group) who lived in the Perm region and had disorders of ANS (the observation group was 2.1 times more likely to have a disease ($p < 0.05$)). CD3⁺CD95⁺, IL-4, IFN-γ and IgG to benzene were determined by immunobiologic methods. The gene polymorphism was evaluated by Real-time polymerase chain reaction.

Results. Benzene contamination in the observation group was established to be equal of 0.0069 ± 0.0014 µg/cm³. The analyzed indices were shown to be different between the groups; thus, absolute CD3⁺CD95⁺ expression was 1.4 times as low and IFN-γ 1.7 times as low in the observation group against the reference one whereas IL-4 and IgG specific to benzene were 2.6 times and 2.5 times as high respectively. We found an authentic direct relationship between the level of IgG specific to benzene and IL-4 ($r = 0.21$; $p < 0.05$ respectively), and an inverse relationship between IFN-γ expression ($r = -0.53$; $p < 0.05$) and blood benzene levels. The observation group showed to have significant ($p < 0.05$) higher frequency of the allele C and CC genotype of the *TP53* rs1042522 gene, 1.4 and 1.6 times higher respectively against the reference group (RR = 1.60; CI: 1.21–2.09).

Research limitations. Are related to a small sample size.

Conclusion. The hypothesis regarding participation of by benzene and changed polymorphisms of the candidate gene *TP53* (the allele C of the *TP53* Pro72Arg gene) in creating relative risks (RR = 1.60) of immune regulation failures. This can be considered a condition for formation of a specific phenotype of ANS diseases (with more frequent manifestations of pathology signs) associated with benzene.

Keywords: children; autonomic nervous system; benzene; apoptosis activator gene *TP53* rs1042522

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local ethics committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, the meeting protocol No. 5 dated February 28, 2023. All participants and their legal representatives gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Zaitseva N.V., Yaroma A.V., Dolgikh O.V., Kazakova O.A. Peculiarities of the immune state and *TP53* gene Pro72Arg (rs1042522) polymorphism of the in children with dysfunction of the autonomic nervous system in conditions of contamination of biological media with benzene. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii / Health Care of the Russian Federation, Russian journal.* 2025; 69(5): 504–509. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2025-69-5-504-509> <https://elibrary.ru/ogtejh> (in Russian)

For correspondence: Alesya V. Yaroma, e-mail: lady.yaroma@mail.ru

Contribution of the authors: Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. — concept, interpretation, editing of data; Yaroma A.V. — concept and design of research, analysis and interpretation of data, writing the text of the article, compiling a list of references, statistical data processing; Kazakova O.A. — data analysis and interpretation, statistical data processing. All authors have approved the final version of the manuscript and bear full responsibility for the integrity of all its parts.

Funding. The research was not granted any sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no competing interests.

Received: May 14, 2025 / Accepted: June 24, 2025 / Published: October 31, 2025

Введение

Одной из важных регуляторных систем организма, поддерживающей гомеостаз внутренних сред и обеспечивающей процессы адаптации к изменениям условий среды обитания, является вегетативная нервная система (ВНС). Нарушения в работе ВНС проявляются в развитии астено-невротических и функциональных расстройств, угнетении умственной и физической работоспособности, что, как правило, происходит на фоне иммуносупрессии [1].

Население, проживающее в условиях загрязнения окружающей среды токсикантами техногенного происхождения, подвергается воздействию стрессовых факторов, истощающих адаптационно-компенсаторные механизмы, в том числе иммунорегуляции и апоптоза, что нарушает физиологические процессы нейроиммунной регуляции, приводя к дисбалансу ВНС.

Таким негативным потенциалом обладают ароматические углеводороды, в частности бензол и его производные. Ароматические углеводороды относятся к нейротропным соединениям, системой-мишенью для которых является центральная нервная система. Бензол — веще-

ство второго класса опасности, присутствует в выхлопах транспорта, табачном дыме, клеях и растворителях.

Метаболизм бензола может происходить в различных органах. Например, в печени и костном мозге его гидрокселирование приводит к появлению фенола, катехола, а также реактивных хинонов, выступающих в качестве образователей реактивных форм кислорода (окислительный стресс), следствием чего является повреждение ДНК и дисфункция иммунной и нервной систем [2]. Метаболиты бензола в крови человека могут способствовать усилению дисбаланса экспрессии цитокинов интерферона-γ (IFN-γ) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) [3].

Доказано, что нарушения в работе нервной системы могут быть вызваны не только действием средовых химических факторов, но и полиморфизмом кандидатных генов, в частности генов транскрипции [4]. Ген *TP53* кодирует белок транскрипционного фактора p53, который в норме отвечает за формирование нервных волокон, контролирует процессы апоптоза, старения и репарации ДНК. Полиморфные варианты гена снижают способность клеток к апоптозу, что нарушает их физиологическую пролиферацию. При воздействии стрессорных химиче-

Таблица 1. Особенности иммунного профиля детей обследуемых групп**Table 1.** Immune profiles of the children from the research groups

Показатель Indicator	Норма Reference range	Наблюдение Observation group	Сравнение Reference group	<i>p</i>
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD95 ⁺ -lymphocytes, 10 ⁹ /L	0,4–0,7	0,3 ± 0,10*	0,43 ± 0,28	0,2940
IgG _б , усл. ед. IgG specific to benzene, a.u.	0–0,15	0,35 ± 0,09*	0,14 ± 0,03	0,0000
ИЛ-4, пг/мл Interleukin-4, pg/mL	0–4	3,11 ± 0,96*	1,21 ± 0,29	0,0000
IFN-γ, пг/мл Interferon-γ, pg/mL	0–6	1,47 ± 0,26*	2,51 ± 0,36	0,0000

Примечание. * $p < 0,05$ относительно группы сравнения.

Note. * means authentic differences between the reference and observation group; p (t) is significance as per the Student's t -test.

ских факторов концентрация белка p53 возрастает и затем быстро снижается, из-за чего в клетках и тканях происходят процессы его истощения [5].

Несомненна актуальность разработки профилактических мероприятий по снижению и предотвращению риска развития нарушений работы ВНС, ассоциированного с воздействием химических средовых факторов, что требует обоснования механизма формирования и поиска патогномичных иммунных и генетических маркеров дисфункции ВНС детского организма в условиях биоэкспозиции химическими факторами (на примере бензола).

Цель исследования — оценка влияния биоэкспозиции бензолом и полиморфизма гена *TP53* rs1042522 на формирование особенностей иммунного статуса и фенотипа детей с заболеваниями ВНС (Расстройства вегетативной нервной системы неуточнённые — G90.8; Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы неуточнённые G90.9).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 85 детей-школьников (7–12 лет), проживающие вблизи крупной автомагистрали на территории промышленного центра Пермского края, имеющие заболевания ВНС (МКБ-10: G90.8, G90.9). Критерием формирования исследуемых выборок детей с расстройствами ВНС являлся уровень биоэкспозиции бензолом (кровь) относительно его референтных концентраций. Группа наблюдения включала 46 человек (9,3 ± 0,5 года), уровень биоэкспозиции бензолом которых превышал референтный уровень (0 мкг/см³), при этом частота обращения по основному диагнозу была достоверно выше в 2,1 раза ($p < 0,05$), чем в группе сравнения. Группу сравнения составили 39 детей (10,2 ± 0,6 года), уровень биоэкспозиции бензолом у которых не превышал фоновый уровень. Группы были сопоставимы по возрасту, социальному статусу и этнической принадлежности.

Исследование состава биосред на содержание ароматических углеводов проводили методом капиллярной газовой хроматографии с использованием аппаратно-программного комплекса «Хроматэк-Кристалл-5000».

Типирование компартов иммунной системы у обследуемых детей (иммунофенотипирование лимфоцитов кластера CD3⁺CD95⁺) выполнено методом проточной лазерной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur (BD Biosciences). Уровень ИЛ-4, IFN-γ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов компании «Вектор-Бест» на приборе ELx808 (BioTek Instruments), специфических антител к факторам химической нагрузки по критерию IgG, специфичных к бензолу (IgG_б), — методом аллелосорбентного тестирования с ферментной меткой.

Оценку полиморфизма гена активатора апоптоза *TP53* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе Bio-Rad CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Генетический материал был выделен из буккального эпителия сорбентным методом с применением комплекта реагентов «ДНК-сорб-АМ» (АмплиСенс®, Россия). Для определения полиморфизма исследуемого гена использовали тест-систему «Набор реагентов для определения полиморфизма Pro72Arg гена *TP53* (rs1042522)» (ООО «НПФ Синтол», Россия).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2013 (Microsoft). Оценку риска проводили с использованием расчёта показателя относительного риска (RR) развития негативных процессов, ассоциированного с полиморфизмом кандидатных генов. При уровне значимости более 95% ($p < 0,05$) по t -критерию Стьюдента различия считали достоверными.

Результаты

По результатам исследования состава биосред детей установлено, что группа наблюдения отличалась контаминацией крови бензолом (0,0069 ± 0,0014 мкг/см³) в концентрациях, превышающих фоновый диапазон ($p < 0,05$), тогда как биосреды детей группы сравнения не были контаминированы бензолом.

По результатам клинико-лабораторных исследований установлено, что в группе наблюдения, в отличие от группы сравнения (табл. 1), наблюдалось снижение экспрессии кластеров клеточной дифференцировки CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов в 1,4 раза (ниже референтного диапазона в 1,3 раза); достоверное снижение уровня IFN-γ в 1,7 раза; достоверно повышена экспрессия ИЛ-4 в 2,6 раза; уровня IgG_б — в 2,5 раза (достоверное превышение референтного уровня в 2,4 раза).

Методом корреляционного анализа Кендалла была подтверждена прямая достоверная зависимость уровня IgG_б и ИЛ-4 от уровня бензола в крови ($r = 0,21; 0,51$ соответственно; $p < 0,05$). Установлена обратная зависимость экспрессии IFN-γ от содержания бензола в крови ($r = -0,53; p < 0,05$).

По результатам оценки особенностей полиморфизма гена активатора апоптоза *TP53* (rs1042522) у детей, контаминированных бензолом, отмечается значимое ($p < 0,05$) повышение частоты аллеля С и генотипа СС в 1,4 и 1,6 раза соответственно относительно группы сравнения (табл. 2).

Аллель С (отношение шансов 2,21 (95% ДИ 1,19–4,10); относительный риск 1,60 (95% ДИ 1,21–2,09); $p = 0,01$) гена *TP53* Pro72Arg может выступать в качестве фактора, увеличивающего вероятность (в 1,6 раза) формирования нежелательного сценария в состоянии здоровья, связан-

Таблица 2. Результаты генотипирования гена *TP53* Pro72Arg rs1042522

Table 2. Results of genotyping *TP53* Pro72Arg rs1042522 gene

Ген Gen	Генотип/аллель Genotype/allele	Группа наблюдения, % Observation group, %	Группа сравнения, % Reference group, %	Отношение шансов (95% ДИ) OR (95% CI)
<i>TP53</i> Pro72Arg rs1042522	CC	53*	33	2,30 (1,07–5,45)
	CG	33	36	0,88 (0,36–2,12)
	GG	14	31	0,36 (0,12–1,05)
	C	70*	51	2,21 (1,19–4,10)
	G	30	49	0,45 (0,24–0,84)

Примечание. * $p = 0,01$ относительно группы сравнения.

Note. OR is odds ratio, CI is confidence interval; * means differences are authentic ($p = 0.01$).

ного с дисбалансом процессов запрограммированной клеточной гибели (апоптоза) и поддержанием интермиттирующего вялотекущего воспалительного процесса у детей с нарушениями функционирования ВНС в условиях контаминации биосред (кровь) бензолом.

Обсуждение

В ряде проведённых ранее исследований отмечается, что у пациентов с патологией ВНС выявлены значительные отклонения от референтных значений показателей иммунного статуса с формированием иммуносупрессии, что свидетельствует о тесной взаимосвязи дисфункции ВНС и иммунного ответа организма [6].

Одним из ключевых факторов иммунного дисбаланса является повышение уровня ИЛ-4, которое наблюдается при некоторых нарушениях ВНС [7, 8]. В то же время заболевания, связанные с нервной и иммунной системами, сопровождаются снижением уровня IFN- γ (аутоиммунные состояния) [9, 10].

Активация апоптоза клеток (CD3⁺CD95⁺) на фоне функциональных нарушений ВНС была отмечена как у детей [11], так и у взрослых [12], что указывает на вовлечение в механизмы нарушений нервной регуляции системы апоптоза уже в ранние возрастные периоды [13]. Эти результаты подчёркивают важность изучения механизмов, посредством которых иммунные процессы влияют на формирование и течение заболеваний ВНС у детей, что может иметь клиническое значение для диагностики и лечения пациентов с подобной патологией.

Кроме того, иммунный ответ модифицируют условия окружающей среды, такие как загрязнение бензолом [14, 15]. Это подтверждено исследованиями, проведёнными в 2020–2021 гг., которые зафиксировали повышение специфической сенсибилизации (IgG_б) у мужчин с нарушениями вегетативной регуляции [16].

Ранее установлено, что дефицит кластера CD95⁺ и экспрессии IFN- γ характерен для людей, подвергшихся воздействию бензола [17], что даёт основания для прове-

дения дополнительных исследований влияния токсичных веществ на компартменты иммунной и нервной систем для различных выборок и фенотипов населения, экспонированного ароматическими углеводородами, с учётом индивидуальных генетических особенностей [18–20].

Таким образом, результаты настоящего обследования пациентов с особенностями нарушений ВНС верифицируют и уточняют установленную рядом авторов связь между изменениями в иммунной системе на фоне полиморфизма гена транскрипционного фактора p53 (rs1042522) с контаминацией химическими факторами среды обитания (на примере бензола) у детей, проживающих вблизи крупных автомагистралей.

Ограничения исследования. В связи с ограниченностью размера выборки в настоящей работе рекомендуется проведение дальнейших исследований для уточнения и подтверждения полученных результатов.

Заключение

Показано, что для группы детей с патологией ВНС, проживающих вблизи республиканской автомагистрали, условия биоэкспозиции бензолом и полиморфизма гена *TP53* Pro72Arg (аллель C) ассоциированы с формированием относительного риска дисбаланса событий апоптоза и цитокинового профиля (гиперпродукция ИЛ-4, снижение экспрессии IFN- γ и кластера CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов), а также повышения специфической сенсибилизации к бензолу (IgG_б).

Верифицированные особенности генетического (аллель C гена *TP53* Pro72Arg) и иммунного (CD3⁺CD95⁺-лимфоциты, IgG_б, ИЛ-4, IFN- γ) статуса свидетельствуют о формировании особого фенотипа заболеваний ВНС (МКБ-10: G90.8, G90.9) у детей, течение которых связано с более частыми проявлениями жалоб (слабость, усталость, утомляемость, нарушения сна, отсутствие аппетита, головные боли, головокружение) и признаков патологии ВНС, ассоциированных с условиями дестабилизации среды обитания (на примере бензола).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермолаева С.В. *Комплексная оценка состояния окружающей среды и ее влияния на здоровье населения региона*. Ульяновск; 2024.
2. Пережогин А.Н., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В. Связь заболеваний у детей с воздействием компонентов выбросов целлюлозно-бумажных предприятий. *Здоровье населения и среда обитания* — *ЗНУСО*. 2021; (3): 33–40. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-33-40> <https://elibrary.ru/fohcwg>
3. IARC. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Xylenes, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Volume 71*. Lyon; 1999: 1189–208.
4. Jovanović A., Tošić N., Marjanović I., Komazec J., Zukić B., Nikitović M., et al. Germline variants in cancer predisposition genes in pediatric patients with central nervous system tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(24): 17387. <https://doi.org/10.3390/ijms242417387>
5. Петросян Э.К., Ильенко Л.И., Цыгин А.Н., Шестаков А.Е., Носиков В.В. Влияние полиморфизма гена p53 на течение и исходы хронического гломерулонефрита у детей и подростков. *Педиатрия*. 2006; 85(5): 4–7. <https://elibrary.ru/kwhcrb>
6. Устинова О.Ю., Аминова А.И., Пермяков И.А. Гигиеническая оценка состояния здоровья и физического развития детей

- дошкольного возраста в условиях комбинированного воздействия химических факторов среды обитания. *Здоровье населения и среда обитания* — *ЗНиСО*. 2011; (7): 8–11. <https://elibrary.ru/nxxojh>
7. Матвеева М.Р., Васильева В.Ю., Данильченко Е.А., Ереско С.О. Роль IL-4 в головном мозге при различных патологических состояниях. *Forcipe*. 2020; 3(S1): 815–6. <https://elibrary.ru/yviowh>
 8. Bobinski F., Teixeira J.M., Sluka K.A., Santos A.R.S. IL-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain. *Pain*. 2018; 159(3): 437. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001109>
 9. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Перельман Ю.М. Молекулярно-клеточные реакции дыхательных путей на холодовой стимул при неаллергической бронхальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024; 92: 18–28. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-18-28> <https://elibrary.ru/irgkas>
 10. Liu Z, Poiret T., Meng Q., Rao M., von Landenberg A., Schoutrop E., et al. Epstein-Barr virus- and cytomegalovirus-specific immune response in patients with brain cancer. *J. Transl. Med.* 2018; 16(1): 182. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1557-9>
 11. Долгих О.В., Никоношина Н.А., Гусельников М.А. Особенности гаптениндуцированной иммунной регуляции *in vitro* у детей с астеноневротическим синдромом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 169(5): 592–5. <https://elibrary.ru/ybwjft>
 12. Казакова О.А., Аликина И.Н., Алексеев В.Б. Иммунные и генетические маркеры функциональных нарушений вегетативной нервной системы у работников, занятых на подземных горных работах. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(11): 908–13. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-11-908-913> <https://elibrary.ru/vidjmo>
 13. Власова Е.М., Устинова О.Ю., Носов А.Е. Анализ функционального состояния работников, занятых на добыче нефти термощажным способом. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2019; (2): 21–6. <https://elibrary.ru/kdqwr>
 14. Красулина Е.А., Долгих О.В., Вершинин М.Н. Особенности иммунологических показателей у детского населения, проживающего в условиях техногенной провинции (на примере маркеров эффекта бенз(а)пирена и формальдегида). В кн.: *Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения — 2022: Материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием*. Пермь; 2022: 422–5. <https://elibrary.ru/rnxrhy>
 15. Дианова Д.Г., Долгих О.В. Формирование иммунного ответа в условиях экспозиции ароматическими углеводородами. В кн.: Попова А.Ю., Зайцева Н.В., ред. *Анализ риска здоровью — 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания: материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Пермь; 2020: 631–5.
 16. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Никоношина Н.А. Условия аэрогенной экспозиции бензолом и генетический статус как факторы формирования особенностей иммунного профиля у мужчин с нарушениями вегетативной регуляции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 171(2): 191–5. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-191-195> <https://elibrary.ru/nlsdq>
 17. Михайлова И.В., Смолягин А.И., Красиков С.И., Караулов А.В. Влияние бензола на иммунную систему и некоторые механизмы его действия. *Иммунология*. 2014; 35(1): 51–5. <https://elibrary.ru/guxhbb>
 18. Отавина Е.А., Долгих О.В., Алексеев В.Б., Ухабов В.М., Маркович Н.И. Иммунный и генетический профиль работников с метаболическим синдромом, контаминированных бензолом (на примере нефтехимической отрасли). *Медицина труда и промышленная экология*. 2024; 64(2): 129–34. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-129-134> <https://elibrary.ru/expwkj>
 19. Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Мальцева О.А. Аналитический обзор отечественных и зарубежных методов селективного контроля веществ-маркёров нефтехимических и химических производств в водных средах. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(5): 496–502. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-5-496-502> <https://elibrary.ru/juctwy>

REFERENCES

1. Ermolaeva S.V. *Comprehensive Assessment of the State of the Environment and Its Impact on the Health of the Population of the Region [Kompleksnaya otsenka sostoyaniya okruzhayushchei sredy i ee vliyaniya na zdorov'e naseleniya regionala]*. Ulyanovsk; 2024. (in Russian)
2. Perezhogin A.N., Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V. Association between exposure to components of pulp and paper industry emissions and diseases in children. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* — *ZNiSO*. 2021; (3): 33–40. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-33-40> <https://elibrary.ru/iohcwg> (in Russian)
3. IARC. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Xylenes, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Volume 71*. Lyon; 1999: 1189–208.
4. Jovanović A., Tošić N., Marjanović I., Komazec J., Zukić B., Nikitović M., et al. Germline variants in cancer predisposition genes in pediatric patients with central nervous system tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(24): 17387. <https://doi.org/10.3390/ijms242417387>
5. Petrosyan E.K., Il'enko L.I., Tsygin A.N., Shestakov A.E., Nosikov V.V. Influence of p53 gene polymorphism on the course and outcomes of chronic glomerulonephritis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 85(5): 4–7. <https://elibrary.ru/kwhcrb> (in Russian)
6. Ustinova O.Yu., Vandysheva A.Yu., Aminova A.I., Permyakov I.A. Hygienic assessment of health status and physical development of children under conditions of the combined impact of chemical environmental factors. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* — *ZNiSO*. 2011; (7): 8–11. <https://elibrary.ru/nxxojh> (in Russian)
7. Matveeva M.R., Vasil'eva V.Yu., Danil'chenko E.A., Eresko S.O. The role of IL-4 in the brain in various pathological conditions. *Forcipe*. 2020; 3(S1): 815–6. <https://elibrary.ru/yviowh> (in Russian)
8. Bobinski F., Teixeira J.M., Sluka K.A., Santos A.R.S. IL-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain. *Pain*. 2018; 159(3): 437. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001109>
9. Pirogov A.B., Prihodko A.G., Pirogova N.A., Perelman J.M. Molecular cellular reactions of the respiratory tract to cold stimulus in non-allergic bronchial asthma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2024; 92: 18–28. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-18-28> <https://elibrary.ru/irgkas> (in Russian)
10. Liu Z, Poiret T., Meng Q., Rao M., von Landenberg A., Schoutrop E., et al. Epstein-Barr virus- and cytomegalovirus-specific immune response in patients with brain cancer. *J. Transl. Med.* 2018; 16(1): 182. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1557-9>
11. Dolgikh V., Nikonoshina N.A., Guseynikov M.A. In-vitro assessment of hapten-induced immune regulation in children with asthenoneurotic syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; 169(5): 592–5. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04949-9> <https://elibrary.ru/ntbjvt>
12. Kazakova O.A., Alikina I.N., Alekseev V.B. Immune and genetic markers of functional disorders of the autonomic nervous system in workers engaged in underground mining. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 59(11): 908–13. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-11-908-913> <https://elibrary.ru/vidjmo> (in Russian)
13. Vlasova E.M., Ustinova O.Yu., Nosov A.E. Analysis of the functional state of employees extracted oil by thermal-mining method. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2019; (2): 21–6. <https://elibrary.ru/kdqwr> (in Russian)
14. Красулина Е.А., Долгих О.В., Вершинин М.Н. Features of immunological indicators in children living in conditions of a technogenic province (on the example of effect markers of benz(a) pyrene and formaldehyde). In: *Fundamental and Applied Aspects of Health Risk Analysis for the Population — 2022: Materials of the All-Russian Scientific-Practical Internet Conference of Young Scientists and Specialists of Rosпотребнадзор with International Participation [Fundamental'nye i prikladnye aspekty analiza riska zdorov'yu naseleniya — 2022: Materialy vs Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi internet-konferentsii molodykh uchennykh i spetsialistov Rosпотребнадзора s mezhdu narodnym uchastiem]*. Perm'; 2022: 422–5. <https://elibrary.ru/rnxrhy> (in Russian)
15. Dianova D.G., Dolgikh O.V. Formation of immune response under exposure to aromatic hydrocarbons. In: *Popova A.Yu., Zaitseva N.V., eds. Health Risk Analysis — 2020 Jointly with the International Meeting on Environment and Health Rise-2020 and a Round Table on Food Safety: Materials of the X All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation [Analiz riska zdorov'yu — 2020 sovместno s mezhdu narodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu Rise-2020 i kruglym stolom]*

Актуальные вопросы гигиены

- po bezopasnosti pitaniya: materialy X Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Perm'; 2020: 631–5. (in Russian)
16. Dolgikh V., Zaitseva N.V., Nikonoshina N.A. Conditions of aerogenic exposure to benzene and genetic status as factors of formation of immune profile features in men with autonomic regulation disturbances. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 171(2): 226–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05199-z> <https://elibrary.ru/qisorq>
 17. Mikhaylova I.V., Smolyagin A.I., Krasikov S.I., Karaulov A.V. Impact of benzene on the immune system and some of the mechanisms of its action. *Immunologiya*. 2014; 35(1): 51–5. <https://elibrary.ru/ryxxbb> (in Russian)
 18. Otavina E.A., Dolgikh O.V., Alekseev V.B., Uhabov V.M., Markovich N.I. Immune and genetic profile of workers with

- metabolic syndrome contaminated with benzene (based on the example of the petrochemical industry). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2024; 64(2): 129–34. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-129-134> <https://elibrary.ru/expwkj> (in Russian)
19. Nurislamova T.V., Popova N.A., Maltseva O.A. Analytical review of Russian and foreign methods for selective control of chemicals acting as markers of petrochemical and chemical productions in water media. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2024; 103(5): 496–502. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-5-496-502> <https://elibrary.ru/juctwy> (in Russian)
 20. Ouyang Y., Virasch N., Hao P., Aubrey M.T., Mukerjee N., Bierer B.E., et al. Suppression of human IL-1 β , IL-2, IFN- γ , and TNF- α production by cigarette smoke extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106(2): 280–7. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.107751>

Информация об авторах

Зайцева Нина Владимировна, академик РАН, доктор мед. наук, профессор, науч. руководитель ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисков здоровью населения», 614045, Пермь, Россия. E-mail: znv@fcrisk.ru

Ярома Алёся Вячеславовна, мл. науч. сотр. лаб. клеточных методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисков здоровью населения», 614045, Пермь, Россия. E-mail: lady.yaroma@mail.ru

Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисков здоровью населения» 614045, Пермь, Россия. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Казакова Ольга Алексеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник — зав. лабораторией иммуногенетики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисков здоровью населения», 614045, Пермь, Россия. E-mail: chakina2011@yandex.ru

Information about the authors

Nina V. Zaitseva, DSc (Medicine), Professor, Academician of the RAS, Scientific Director, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145> E-mail: znv@fcrisk.ru

Alésya V. Yaroma, junior researcher, Laboratory of cellular diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0932-3063> E-mail: lady.yaroma@mail.ru

Oleg V. Dolgikh, DSc (Medicine), Professor, Head, Department of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145> E-mail: oleg@fcrisk.ru

Olga A. Kazakova, PhD (Biology), senior researcher, Head, Laboratory of immunogenetics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930> E-mail: oleg@fcrisk.ru