

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Читать
онлайн
Read
online



Зайцева Н.В., Отавина Е.А., Долгих О.В., Казакова О.А.

Особенности показателей нейромедиаторной регуляции у школьников с расстройствами вегетативной нервной системы в условиях полиморфизма генов *ApoE Cys130Arg* и *SIRT1 C>G* и биоэкспозиции тяжёлыми металлами

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Значительный вклад в распространение расстройств вегетативной нервной системы (ВНС) вносит химическое загрязнение окружающей среды тяжёлыми металлами (ТМ). В современной диагностике и профилактике нарушений здоровья, сопряжённых с качеством среды обитания, перспективным направлением является идентификация полиморфизмов кандидатных генов, ассоциированных с риском развития расстройств ВНС. Цель исследования – оценка особенностей показателей нейромедиаторной регуляции у школьников-подростков с расстройством вегетативной нервной системы в условиях полиморфных вариантов генов *ApoE*, *SIRT1* и контаминации крови кадмием, свинцом, мышьяком.

Материалы и методы. Обследованы 633 школьника, проживающих в условиях низкоуровневой аэрогенной экспозиции ТМ (до 1 ПДК_{с.э.}), из них 330 с расстройствами ВНС (G90.8–G90.9) и 303 условно здоровых (группа сравнения). Выполнена оценка полиморфизмов генов *ApoE* (rs429358), *SIRT1* (rs7069102) методом ПЦР, уровня контаминации в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанный плазмой, показателей нейроиммуногенеза методом ИФА.

Результаты. Школьники с патологией ВНС имеют повышенное содержание кадмия, свинца и мышьяка в крови, повышение частоты С-аллели и ТС-генотипа гена *ApoE* (rs429358), а также С-аллели гена *SIRT1* (rs7069102) ($RR = 1,23–1,83$) относительно группы сравнения. Установлено достоверное повышение экспрессии нейроиммуномедиаторов ацетилхолина и адреналина (в 1,2 раза) и пониженный уровень экспрессии лептина и интерлейкина-17А (в 1,4–1,5 раза) по сравнению с показателями здоровых детей.

Ограничения исследования определяются используемыми показателями эффекта.

Заключение. Установленные особенности полиморфизма генов *ApoE* (rs429358), *SIRT1* (rs7069102) у детей отражают риск формирования расстройств ВНС в условиях низкоуровневой аэрогенной экспозиции ТМ. Показатели нейромедиаторной регуляции, С-аллель генов *ApoE* (rs429358) и *SIRT1* (rs7069102) рекомендуется использовать в качестве индикаторных для задач профилактики и снижения риска развития болезней ВНС у школьников-подростков в условиях избыточной биоэкспозиции кадмием, свинцом, мышьяком.

Ключевые слова: вегетативная нервная система; школьники-подростки; ген *ApoE*; ген *SIRT1*; тяжёлые металлы; биоэкспозиция

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН ФНЦ МПТ УРЗН (протокол № 14 от 14.03.2023 г.). Все участники и их законные представители дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Зайцева Н.В., Отавина Е.А., Долгих О.В., Казакова О.А. Особенности показателей нейромедиаторной регуляции у школьников с расстройствами вегетативной нервной системы в условиях полиморфизма генов *ApoE Cys130Arg* и *SIRT1 C>G* и биоэкспозиции тяжёлыми металлами. Гигиена и санитария. 2025; 104(11): 1452–1457. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-11-1452-1457> <https://elibrary.ru/jowet>

Для корреспонденции: Отавина Елена Алексеевна, e-mail: eleninca@mail.ru

Участие авторов: Зайцева Н.В. – дизайн исследования, редактирование; Отавина Е.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание и редактирование текста; Долгих О.В. – концепция, дизайн исследования, редактирование; Казакова О.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование. **Все соавторы** – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 04.09.2025 / Принята к печати: 15.10.2025 / Опубликована: 19.12.2025

Nina V. Zaitseva, Elena A. Otavina, Oleg V. Dolgikh, Olga A. Kazakova

Features of indices of neurotransmitter regulation in schoolchildren with disorders of the autonomic nervous system under conditions of polymorphism of the *ApoE Cys130Arg* and *SIRT1 C>G* genes and bioexposure to heavy metals

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

ABSTRACT

Introduction. An increasing chemical pollution of the environment with heavy metals (HMs) makes a significant contribution to the spread of disorders of the autonomic nervous system (ANS). In modern diagnostics and prevention of health disorders associated with the quality of the environment, a promising direction is the identification of polymorphisms of candidate genes associated with the risk of developing ANS diseases.

The aim of the study. To evaluate the characteristics of neurotransmitter regulation in adolescent schoolchildren with ANS disorders under conditions of polymorphic variants of the *ApoE*, *SIRT1* genes and blood contamination with cadmium, lead, and arsenic.

Materials and methods. Six hundred thirty three schoolchildren living in conditions of low-level aerogenic HM exposure (up to 1 average annual MAC) were examined, 330 of them with ANS disorders (G90.8–G90.9) and 303 conditionally healthy (comparison group). Polymorphisms of the *ApoE* (rs429358), *SIRT1* (rs7069102) genes were evaluated by PCR, the level of contaminants in the blood by inductively coupled plasma mass spectrometry, and neuroimmunogenesis parameters by ELISA.

Results. Schoolchildren with ANS pathology are characterized by an increased blood content of cadmium, lead, and arsenic, an elevation of the frequency of the C-allele and TC-genotype of the *ApoE* gene (rs429358), as well as the C-allele of the *SIRT1* gene (rs7069102) (RR=1.23–1.83) relative to the comparison group. There was a significant increase in the expression of neuroimmunomediators acetylcholine and adrenaline (1.2 times) and a decreased expression of leptin and interleukin-17A (1.4–1.5 times) in relation to the indicators in healthy children.

Limitations. The limited range of effect indicators used in this study.

Conclusion. The established polymorphism features of *ApoE* (rs429358), *SIRT1* (rs7069102) genes in children reflect the risk of ANS disorders in conditions of low-level aerogenic HMs exposure. Indicators of neurotransmitter regulation, the C-allele of the *ApoE* (rs429358) and *SIRT1* (rs7069102) genes are recommended to be used as indicators for the prevention and reduction of the risk of developing ANS diseases in adolescent schoolchildren under conditions of excessive bioexposure to cadmium, lead, and arsenic.

Keywords: autonomic nervous system; adolescent schoolchildren; *ApoE* gene; *SIRT1* gene; heavy metals; bioexposure

Compliance with ethical standards. The study was approved by the ethics committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (Protocol No. 14 of 14/03/2023). All participants and their legal representatives gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Zaitseva N.V., Otavina E.A., Dolgikh O.V., Kazakova O.A. Features of indices of neurotransmitter regulation in schoolchildren with disorders of the autonomic nervous system under conditions of polymorphism of the *ApoE* Cys130Arg and *SIRT1* C>G genes and bioexposure to heavy metals. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation*, Russian journal. 2025; 104(11): 1452–1457. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-11-1452-1457> <https://elibrary.ru/jowetz> (In Russ.)

For correspondence: Elena A. Otavina, e-mail: eleninca@mail.ru

Contribution: Zaitseva N.V. — research design, editing; Otavina E.A. — collection and processing of material, statistical processing, writing and editing of text; Dolgikh O.V. — concept, research design, editing; Kazakova O.A. — collection and processing of material, statistical processing, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received: September 4, 2025 / Accepted: October 15, 2025 / Published: December 19, 2025

Введение

Неотъемлемая часть современного мира — постоянное загрязнение окружающей среды химическими веществами, особенно тяжёлыми металлами, оказывающими негативное влияние на организм человека посредством модификаций иммунных, метаболических и окислительно-восстановительных процессов [1, 2]. Нередко металлы, обладая нейротропным и мутагенным эффектами, способствуют развитию многофакторных патологий, к которым относятся и расстройства вегетативной нервной системы [3]. Вегетативная дисфункция обусловлена сбоями в различных системах организма, её клинические проявления часто полиморфны, однако лидирующие позиции занимают неврологические нарушения [3, 4]. Согласно статистической информации базы данных «Медстат», общая заболеваемость подростков Пермского края болезнями нервной системы за период с 2017 по 2021 г. выросла в 1,2 раза. Распространённость патологии вегетативной нервной системы среди детей и подростков, а также высокий риск её хронизации характеризуют данную проблему как одну из актуальных в медицине [4]. Поступление в организм тяжёлых металлов, таких как кадмий (Cd), свинец (Pb), мышьяк (As) и его метаболиты, являющихся нейротропными ядами, способно оказывать отрицательное влияние на функции нервной системы организма [5].

Согласно ряду исследований, мышьяк является нейро- и иммунотоксикантом для человека, способствующим развитию полиорганной недостаточности. As вызывает дегенеративные нарушения нервной системы посредством увеличения активных форм кислорода, цитотоксичности, а также через повреждение клеточной ДНК, изменяя при этом уровни нейромедиаторов, в том числе ацетилхолина и адреналина, в головном мозге [6].

В исследованиях сообщается о нейротоксическом действии свинца и кадмия, что обусловлено их способностью с лёгкостью проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать повреждающее действие на функции нейронов, вызывая нарушения синтеза, высвобождения и активности нейромедиаторов путём блокировки поступления кальция к нервным окончаниям [7]. Также установлено мутагенное действие кадмия и свинца, нарушающее стабильность генома путём разрыва цепи ДНК и ингибиции её репарации [7]. В научной литературе отмечена способность соединений свинца влиять на вегетативные отделы нервной системы с преобладанием парасимпатического звена [8].

В настоящее время особое внимание уделяется не только оценке вклада факторов окружающей среды в формирование вегетативных нарушений, но и поиску и изучению генетических предикторов развития расстройств нервной системы [9]. Известно, что полиморфные варианты ряда генов благодаря способности влиять на количество и активность кодируемых белков могут способствовать развитию болезней или влиять на их течение, что особенно характерно для генов предрасположенности к мультифакториальным патологиям, таким как гены аполипопротеина *ApoE* и сиртуина *SIRT1*.

Белки семейства сиртуинов (SIRT) считаются основными регуляторами жизнедеятельности клеток, участвующими в репарации ДНК, экспрессии генов метаболизма, регуляции антиоксидантной защиты, иммунной системы, клеточного цикла, апоптоза и нейрогенеза [10–14]. Кодируемый геном *ApoE* белок аполипопротеин Е участвует в процессах регуляции липидного обмена, модулировании воспаления и формировании окислительного стресса, способствует снижению воспаления, ослаблению апоптоза, поддержанию целостности клеточной мембранны и синапсов в ЦНС и восстановлению клеток после повреждения [15].

Поиск индикаторных показателей, в том числе полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском развития патологии вегетативной нервной системы, — актуальное и перспективное направление ранней диагностики и профилактики данных нарушений, позволяющее учитывать как индивидуальную чувствительность, так и особенности негативной факторной средовой нагрузки.

Материалы и методы

Проведено обследование школьников ($n = 633$), проживающих в условиях современного мегаполиса (Пермь) и имеющих низкоуровневую аэрогенную экспозицию тяжёлыми металлами (кадмий, мышьяк, свинец). Согласно государственному докладу [16], за период с 2020 по 2024 г. среднегодовой уровень загрязнения атмосферного воздуха кадмием, свинцом и мышьяком в Перми не превышал 1 ПДК_{с.г.}. Группа наблюдения — 330 детей в возрасте $12,87 \pm 2,93$ года (соотношение мальчиков и девочек 47 и 53% соответственно) с расстройствами вегетативной нервной системы (МКБ10 G90.8–G90.9). Группа сравнения — 303 условно здоровых школьника в возрасте $11,77 \pm 3,04$ года (соотношение мальчиков и девочек 42

Таблица 1 / Table 1

Сравнительный анализ содержания контаминантов в крови школьников
Comparative analysis of the content of contaminants in the blood in schoolchildren

Показатель Parameter	Фоновый диапазон Background range	Группа наблюдения Observation group $X \pm SD$	Группа сравнения Comparison group $X \pm SD$
Кадмий, мкг/см ³ Cadmium, $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	0.00014–0.00019	0.00037 \pm 9E–5*/**	0.00024 \pm 5E–5
Мышьяк, мкг/мл Arsenic, $\mu\text{g}/\text{mL}$	0–0.0002	0.0009 \pm 0.0001*/**	0.0007 \pm 0.0002
Свинец, мкг/см ³ Lead, $\mu\text{g}/\text{cm}^3$	0.0067–0.0144	0.01427 \pm 0.00133**	0.01256 \pm 0.00094

П р и м е ч а н и е. * – достоверно выше фонового уровня, $p < 0,05$; ** – достоверные различия с группой сравнения, $p < 0,05$.

N o t e: * – significantly higher than the background level, $p < 0.05$; ** – significant differences with the comparison group, $p < 0.05$.

и 58% соответственно). Группы сопоставимы по возрасту, этническому составу и социальному статусу.

Методом масс-спектрометрии с индуктивно связанный плазмой определяли содержание металлов кадмия, свинца и мышьяка в крови детей на масс-спектрометре Agilent 7500cx (США) в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.3161. Методом иммуноферментного анализа исследовали уровень ацетилхолина, адреналина, лептина и ИЛ-17А на приборе El808 BioTEC (США). Методом ПЦР в режиме реального времени оценивали полиморфизмы генов аполипопротеина *ApoE* (rs429358) и сиртуина *SIRT1* (rs7069102) на амплификаторе BioRAD CFX96 (Сингапур).

Статистическую обработку выполняли в программе Statistica 6.0. Для количественных данных использовали статистические критерии: X – среднее, SD – стандартное отклонение, W -тест Шапиро – Уилка, t -критерий Стьюдента, R^2 – коэффициент детерминации. Для номинативных данных использовали критерии: N – число, % – процент, HWE – равновесие Харди – Вайндберга, χ^2 – критерий хи-квадрат Фишера, OR – отношение шансов, RR – относительный риск, CI – доверительный интервал. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам химического анализа биосред установлены повышенные концентрации кадмия и мышьяка в крови детей как группы сравнения, так и группы наблюдения относительно фонового уровня в 1,9–4,5 и 1,3–3,5 раза соответственно (табл. 1). Также отмечено повышенное содержа-

ние Cd и As в крови детей группы наблюдения относительно группы сравнения в 1,5 и 1,3 раза соответственно. Среднее содержание свинца в крови детей группы сравнения находилось в пределах фонового уровня, однако его концентрация в группе наблюдения превышала верхнюю границу фонового диапазона у половины обследуемых в группе, а среднегрупповое содержание данного показателя в 1,35 раза превышало значение группы сравнения.

По результатам оценки распределения частот аллелей и генотипов (табл. 2) у школьников с патологией ВНС установлена более высокая относительно группы сравнения частота редкой аллели С (OR = 2,18; CI: 1,17–4,05; $p < 0,01$) и ТС гетерозиготного генотипа (OR = 2,54; CI: 1,22–5,27; $p < 0,01$) гена аполипопротеина *ApoE* Cys130Arg rs429358 в 2,1 и 1,5 раза соответственно. Наличие выявленных изменений в распределении частот аллелей и генотипов гена *ApoE* увеличивает вероятность развития нарушений, ассоциированных с областью компетенции гена [17], до 1,8 раза (RR = 1,83; CI: 1,69–1,97). Также отмечается повышение частоты аллели С (OR = 1,35; CI: 1,06–1,72; $p < 0,05$) гена транскрипционного фактора сиртуина *SIRT1* C/G rs7069102 в 1,2 раза, что увеличивает вероятность развития нарушений, ассоциированных с областью компетенции гена, в 1,2 раза (RR = 1,23; CI: 1,04–1,45) [18].

Оценка нейроиммунной регуляции школьников показала, что содержание ацетилхолина – медиатора передачи возбуждения, сопряжённого с парасимпатической регуляцией, и адреналина – фактора мобилизации ресурсов организма в стрессовых ситуациях – в обеих группах находилось в пределах референтного диапазона, однако характеризовалось

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов в исследуемых группах
Comparative analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes in the studied groups

Ген The gene	Генотип/аллель Genotype/Allele	Группа наблюдения, % Observation Group, %	Группа сравнения, % Comparison group, %	$\chi^2 (p)$	OR (CI 95%)
<i>ApoE</i> Cys130Arg (rs429358)	TT	70	85		0.40 (0.20–0.80)
	TC	27	13	6,95 (0.0084)	2.54 (1.22–5.27)
	CC	3	2		1.55 (0.25–9.46)
	T	83	92	6,22 (0.0126)	0.46 (0.25–0.86)
	C	17	8		2.18 (1.17–4.05)
<i>SIRT1</i> C/G (rs7069102)	CC	13	10		1.47 (0.89–2.43)
	CG	41	36	5,45 (0.0195)	1.24 (0.89–1.71)
	GG	46	54		0.70 (0.51–0.96)
	C	34	28	5,87 (0.0154)	1.35 (1.06–1.72)
	G	66	72		0.74 (0.58–0.94)

Таблица 3 / Table 3

Сравнительный анализ показателей нейроиммунной регуляции у школьников с расстройствами вегетативной нервной системы
Comparative analysis of indices of neuroimmune regulation in schoolchildren with disorders of the autonomic nervous system

Показатель Index	Референтный диапазон Reference range	Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group
Ацетилхолин, пг/мл Acetylcholine, pg/mL	28.4–32.4	31.419 ± 1.182*	28.863 ± 0.987
Адреналин, пг/см ³ Adrenaline, pg/cm ³	10–85	64.084 ± 1.134*	58.256 ± 1.217
Лептин, нг/см ³ Leptin, ng/cm ³	8.6–10.6	6.977 ± 1.208*	9.712 ± 1.067
ИЛ-17А, пг/мл IL-17A, pg/mL	23.8–97.9	9.049 ± 1.866*	13.701 ± 1.798

П р и м е ч а н и е. * – достоверные различия с группой сравнения, $p < 0.05$.

Н о т е: * – significant differences with the comparison group, $p < 0.05$.

более высокими значениями в группе наблюдения (табл. 3). Одновременно с этим в группе наблюдения отмечается снижение уровня лептина – гормона жировой ткани, обеспечивающего регуляцию энергетических, нейроэндокринных и метаболических процессов организма, и экспрессии маркёра иммунодефицита ИЛ-17А в 1,4 и 1,5 раза соответственно. Показано, что вероятность снижения уровня лептина зависит от повышения уровня кадмия в крови ($a_0 = -0,67$; $a_1 = 0,25$; $F = 30,88$; $R^2 = 0,48$; $p < 0,05$).

Повышение уровня нейромедиаторов (ацетилхолин, адреналин), снижение уровня лептина и экспрессии интерлейкина-17А свидетельствует о дисбалансе у детей нейроиммунорегуляторных процессов, ассоциированных с избыточным уровнем биоэкспозиции тяжёлыми металлами.

Таким образом, установлено, что дети с патологией ВНС имеют повышенную контаминацию биосред тяжёлыми металлами (кадмий, свинец, мышьяк), особенности полиморфизма кандидатных генов (редкая аллель С гена *ApoE* Cys130Arg rs429358 и аллель С гена *SIRT1* C/G rs7069102), дисбаланс показателей нейромедиаторной регуляции (ацетилхолин, адреналин, лептин, интерлейкин 17А), выступающих в качестве маркёров экспозиции, эффекта и чувствительности при формировании расстройств вегетативной нервной системы с фенотипом G90.8–G90.9.

Обсуждение

В исследованиях токсических эффектов Pb, Cd и As показано разнообразие механизмов их действия на организм, в том числе повреждение рецепторов нейромедиаторов [5–7, 19–21]. В выполненных ранее исследованиях описывается как ингибирующее влияние тяжёлых металлов на уровень ацетилхолина [22], так и увеличение его экспрессии, вызванное экспозицией свинцом [23]. Повышение содержания ацетилхолина авторы связывают с усилением тонуса холинергических структур, увеличением выработки ионизированного кальция, опосредующего высвобождение данного нейромедиатора, как результат воздействия соединений свинца, что согласуется с результатами настоящего исследования. Установленное повышение уровня адреналина свидетельствует об истощении адаптационных возможностей организма, вызванном стрессорным воздействием тяжёлых металлов. Согласно данным научной литературы, кадмий способен инактивировать фермент, разрушающий катехоламины, что приводит к повышению уровня адреналина [24].

Дети с патологией ВНС имели низкое содержание в крови лептина, влияющего на процессы нейрогенеза, и повышенный уровень экзогенных веществ, что корреспондируется с данными научной литературы, описывающими снижение продукции лептина в условиях хронической экспозиции свинцом [25], и с исследованием Nguen J., демонстрирующим значительное снижение уровня лептина

при экспозиции кадмием [26]. ИЛ-17А выполняет регуляторную роль при нейровоспалении, стимулируя его. Считается, что тяжёлые металлы модулируют деятельность иммунокомпетентных клеток, включая продукцию цитокинов, в том числе выработку ИЛ-17А [27]. Однако полученные результаты требуют дальнейшей верификации на репрезентативных выборках.

В исследовании [28] установлено, что хроническая экспозиция свинцом снижала уровень МРНК *SIRT1*, не влияя на общий уровень белка в мозге, в то же время результаты показали, что аллель С гена транскрипционного фактора *SIRT1* C/G rs7069102 ассоциирована с развитием нейрогуморальных и иммунных нарушений. Это выражается не только в дисбалансе нейромедиаторов (адреналин и ацетилхолин), но и в снижении иммунной и гормональной адаптации организма (снижение экспрессии ИЛ-17А и лептина).

Исследователи в большинстве случаев рассматривают роль полиморфизма гена *SIRT1* в формировании нарушений работы нервной системы применительно к возраст-зависимым патологиям, однако не менее важен анализ этой взаимосвязи в более раннем возрасте, что подтверждают данные о влиянии генов семейства сиртуинов на развитие нервной системы и морфологию мозга у подростков [11, 12].

Отмечена связь полиморфных вариантов гена *ApoE* с риском развития неврологических нарушений. Токсикологические исследования показали влияние различных металлов на работу нейронов [19–21], однако роль тяжёлых металлов в развитии неврологических нарушений в контексте полиморфных вариантов гена аполипопротеина *ApoE* изучена недостаточно. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что присутствие редкой аллели С и гетерозиготы ТС гена аполипопротеина *E* ассоциировано со снижением экспрессии лептина (гормона, отвечающего за регуляцию нейроэндокринных процессов) и увеличивает вероятность развития патологии ВНС в условиях контаминации биосред тяжёлыми металлами.

Результаты выполненного исследования подтверждают гипотезу о влиянии хронической низкоуровневой аэрогенной экспозиции кадмием, свинцом и мышьяком и особенностей полиморфизма кандидатных генов (сиртуина, аполипопротеина) на формирование дисбаланса нейроиммунорегуляторных показателей (ацетилхолин, адреналин, лептин, ИЛ-17А) у школьников-подростков с патологией ВНС, живущих в мегаполисе.

Ограничения исследования определяются используемыми показателями эффекта.

Заключение

Настоящим исследованием установлено, что школьники с расстройствами вегетативной нервной системы (G90.8–G90.9 по МКБ-10), проживающие в мегаполисе в условиях хронической низкоуровневой аэрогенной экспозиции тяжёлыми

льными металлами (1 ПДК_{ср}), достоверно ($p < 0,05$) отличаются от условно здоровых детей избыточной контаминацией биосред нейротропными ядами (свинец, кадмий, мышьяк) (в 1,3–1,5 раза), носительством аллелей кандидатных генов *ApoE* Cys130Arg rs429358 (редкая аллель С) и *SIRT1* C/G rs7069102 (аллель С), достоверными ($p < 0,05$) отклонениями в экспрессии показателей нейроиммуномедиаторной регуляции (ацетилхолин, адреналин, лептин, ИЛ-17А) (до 1,5 раза), что формирует риск развития нарушений вегетативной нервной системы (RR = 1,23–1,83).

Рекомендуется использовать полиморфизмы генов аполипопротеина *ApoE* Cys130Arg (rs429358) (аллель С) и сиртуина *SIRT1* C/G (rs7069102) (аллель С и гетерозигота ТС), показатели нейромедиаторной регуляции (ацетилхолин, адреналин, лептин, ИЛ-17А) в качестве маркёров чувствительности и эффекта для решения задач профилактики и снижения риска формирования расстройств вегетативной нервной системы у школьников-подростков с фенотипом G90.8–G90.9 в условиях хронической низкоуровневой аэрогенной экспозиции тяжёлыми металлами (на уровне 1 ПДК_{ср}).

Литература (п.п. 1, 2, 5–8, 11–15, 17–21, 23–28 см. References)

- Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Корнишина Т.Л. Вегетососудистая дистония у детей и подростков. Клинико-психофизиологические проявления и терапия (обзор). *Практика педиатра*. 2019; (3): 17–21. <https://elibrary.ru/hfvwmg>
- Чутко Л.С., Корнишина Т.Л., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Волов М.Б. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(1): 43–9. <https://doi.org/10.17116/jneuro20181181143-49> <https://elibrary.ru/ypbucs>
- Газенкампф К.А., Доморатская Е.А., Дмитренко Д.В. Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции. *Доктор.Ру*. 2023; 22(6): 54–9. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59> <https://elibrary.ru/oqyyrw>
- Пухальская А.Э., Кветной И.М., Линькова Н.С., Дятлова А.С., Гутоп Е.О., Козлов К.Л. и др. Сиртуины и старение. *Успехи физиологических наук*. 2022; 53(1): 16–27. <https://doi.org/10.31857/S0301179821040056>
- Доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Пермского края в 2024 году». Пермь; 2024.
- Рябова Ю.В., Шабардина Л.В., Кескевич А.А., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Бутакова И.В. и др. Нейротоксические эффекты сочетанного действия хлорида кадмия и физической нагрузки и протекторное действие биопрофилактических средств. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(2): 165–71. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-2-165-171> <https://elibrary.ru/uapwut>

References

- Zhang H., Wang J., Zhang K., Shi J., Gao Y., Zheng J., et al. Association between heavy metals exposure and persistent infections: the mediating role of immune function. *Front. Public Health*. 2024; 12: 1367644. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1367644>
- Akash M.S.H., Yaqoob A., Rehman K., Imran M., Assiri M.A., Al-Rashed F., et al. Metabolomics: a promising tool for deciphering metabolic impairment in heavy metal toxicities. *Front. Mol. Biosci*. 2023; 10: 1218497. <https://doi.org/10.3389/fmbo.2023.1218497>
- Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A., Kornishina T.L. Vegetative dysfunction in children and adolescents. Clinical and psychophysiological manifestations and therapy (review). *Praktika pediatria*. 2019; (3): 17–21. <https://elibrary.ru/hfvwmg> (in Russian)
- Chutko L.S., Kornishina T.L., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A., Anisimova T.I., Volov M.B. Syndrome of autonomic dysfunction in children and adolescents. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118(1): 43–9. <https://doi.org/10.17116/jneuro20181181143-49> <https://elibrary.ru/ypbucs> (in Russian)
- Sasaki N., Carpenter D.O. Associations between metal exposures and cognitive function in American older adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19(4): 2327. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042327>
- Cervantes Vázquez G.I., González Esquivel D.F., Ramírez Ortega D., Blanco Ayala T., Ramos Chávez L.A., López-López H.E., et al. Mechanisms associated with cognitive and behavioral impairment induced by arsenic exposure. *Cells*. 2023; 12: 2537. <https://doi.org/10.3390/cells12212537>
- Genchi G., Sinicropi M.S., Lauria G., Carocci A., Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(11): 3782. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>
- Halabicky O.M., Pinto-Martin J.A., Compton P., Liu J. Early childhood lead exposure and adolescent heart rate variability: A longitudinal cohort study. *Environ. Res.* 2022; 205: 112551. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112551>
- Gazenkampf K.A., Domoratskaya H.E., Dmitrenko D.V. Genetic predictors of the development of autonomic dysfunction. *Doktor.Ru*. 2023; 22(6): 54–9. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59> <https://elibrary.ru/oqyyrw> (in Russian)
- Pukhalskaia A.E., Kvetnoy I.M., Linkova N.S., Diatlova A.S., Gutop E.O., Kozlov K.L., et al. Sirtuins and aging. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2022; 53(1): 16–27. <https://doi.org/10.31857/S0301179821040056> <https://elibrary.ru/kunlxb> (in Russian)
- Fujita Y., Yamashita T. Sirtuins in neuroendocrine regulation and neurological diseases. *Front. Neurosci*. 2018; 12: 778. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00778>
- Yan J., Tang X., Zhou Z.Q., Zhang J., Zhao Y., Li S., et al. Sirtuins functions in central nervous system cells under neurological disorders. *Front. Physiol*. 2022; 13: 886087. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.886087>
- Manjula R., Anuja K., Alcain F.J. SIRT1 and SIRT2 activity control in neurodegenerative diseases. *Front. Pharmacol*. 2021; 11: 585821. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.585821>
- Ministrini S., Puspitasari Y.M., Beer G., Liberale L., Montecucco F., Camici G.G. Sirtuin 1 in endothelial dysfunction and cardiovascular aging. *Front. Physiol*. 2021; 12: 733696. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.733696>
- Rao W., Zhang Y., Li K., Zhang X.Y. Association between cognitive impairment and apolipoprotein A1 or apolipoprotein B levels is regulated by apolipoprotein E variant rs429358 in patients with chronic schizophrenia. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(12): 16353–66. <https://doi.org/10.1863/aging.203161>
- Report «On the state and environmental protection of the Perm Region in 2024». Perm; 2024. (in Russian)
- Sadhu Khan D., Mishra S., Mukherjee P., Biswas A., Hui S.P., Banerjee T.K., et al. Evaluation of Apolipoprotein e4 allele as susceptible factor for neurodegenerative diseases among Eastern Indians. *Austin Alzheimers J. Parkinsons Dis*. 2023; 6(2): 1040. <https://doi.org/10.1101/2023.06.21.23291697>
- Altaher A.M., Foad A.M., Youssef W., Ahmed A.E. Association of *SIRT1* (rs7069102) Gene polymorphism with premature myocardial infarction in young Egyptian patients. *Egypt. J. Med. Hum. Genet*. 2024; 25: 121. <https://doi.org/10.1186/s43042-024-00589-0>
- Yang Y., Li Y., Li R., Wang Z. Research progress on arsenic, arsenic-containing medicinal materials, and arsenic-containing preparations: clinical application, pharmacological effects, and toxicity. *Front. Pharmacol*. 2024; 15: 1338725. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1338725>
- Thakur M., Rachamalla M., Niyogi S., Datusalia A.K., Flora S.J.S. Molecular Mechanism of Arsenic-Induced Neurotoxicity including Neuronal Dysfunctions. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 10077. <https://doi.org/10.3390/ijms211810077>
- Batool Z., Agha F., Tabassum S., Batool T.S., Siddiqui R.A., Haider S. Prevention of cadmium-induced neurotoxicity in rats by essential nutrients present in nuts. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 2019; 79(2): 169–83.
- Ryabova Yu.V., Shabardina L.V., Keshevich A.A., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Butakova I.V., et al. Neurotoxic effects of cadmium chloride exposure combined with physical activity and protective effect of bioprophylactic agents. *Gigiena i Sanitariia (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2024; 103(2): 165–71. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-2-165-171> <https://elibrary.ru/uapwut> (in Russian)
- Ramírez Ortega D., González Esquivel D.F., Blanco Ayala T., Pineda B., Gómez Manzo S., Marcial Quino J., et al. Cognitive impairment induced by lead exposure during lifespan: mechanisms of lead neurotoxicity. *Toxics*. 2021; 9(2): 23. <https://doi.org/10.3390/toxics9020023>
- Krajewski K. Heavy metals, noradrenaline/adrenaline ratio, and microbiome-associated hormone precursor metabolites: biomarkers for social behaviour, ADHD symptoms, and executive function in children. *Sci. Rep*. 2025; 15(1): 19006. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00680-5>
- Dobrakowski M., Kasperczyk A., Czuba Z.P., Machoń-Grecka A., Szlacheta Z., Kasperczyk S. The influence of chronic and subacute exposure to lead on the levels of prolactin, leptin, osteopontin, and follistatin in humans. *Hum. Exp. Toxicol*. 2017; 36(6): 587–93. <https://doi.org/10.1177/0960327116658106>

26. Nguyen J., Patel A., Gensburg A., Bokhari R., Lamar P., Edwards J. Diabetogenic and obesogenic effects of cadmium in Db/Db mice and rats at a clinically relevant level of exposure. *Toxicol.* 2022; 10(3): 107. <https://doi.org/10.3390/toxics10030107>
27. Montalbano A.M., Albano G.D., Bonanno A., Riccobono L., Di Sano C., Ferraro M., et al. Autocrine acetylcholine, Induced by IL-17A via NF κ B and ERK1/2 pathway activation, promotes MUC5AC and IL-8 synthesis in bronchial epithelial cells. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 9063842. <https://doi.org/10.1155/2016/9063842>
28. Zhang L., Tu R., Wang Y., Hu Y., Li X., Cheng X., et al. Early-life exposure to lead induces cognitive impairment in elder mice targeting SIRT phosphorylation and oxidative alterations. *Front. Physiol.* 2017; 8: 446. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00446>

Сведения об авторах

Зайцева Нина Владимировна, академик РАН, доктор мед. наук, профессор, науч. руководитель ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: znv@fcrisk.ru

Отавина Елена Алексеевна, мл. науч. сотр. лаб. иммуногенетики отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: eleninca@mail.ru

Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Казакова Ольга Алексеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., зав. лаб. иммуногенетики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: chakina2011@yandex.ru

Information about the authors

Nina V. Zaitseva, DSc (Medicine), professor, academician of the RAS, scientific director of the 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

Elena A. Otavina, junior researcher, Laboratory of immunogenetics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6173-6017> E-mail: eleninca@mail.ru

Oleg V. Dolgikh, DSc (Medicine), head, Department of immunobiological diagnostic methods, 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, Immunogenetics Laboratory, Department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930> E-mail: chakina2011@yandex.ru