



Зайцева Н.В., Челакова Ю.А., Долгих О.В.

Экспозиция редкоземельными элементами и однонуклеотидные замены как факторы риска, формирующие раннее сосудистое старение у работников титано-магниевого производства

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Актуальность исследования обусловлена важностью и недостаточной изученностью риска для здоровья экспозиции редкоземельными элементами (РЗЭ) и вероятностью запуска РЗЭ иммуногенетических механизмов сосудистого старения.

Цель исследования – оценка иммуногенетических особенностей сосудистого старения у работников (на примере титано-магниевого производства) в условиях экспозиции РЗЭ.

Материалы и методы. В группу наблюдения вошли 53 работника основного производства, подверженные воздействию РЗЭ. В воздухе рабочей зоны установлено присутствие лантана ($0,00028–0,0039$ мг/м³), празеодима ($0,000044–0,0007$ мг/м³), тербия ($< 0,000007$ мг/м³), иттрия ($< 0,00001$ мг/м³). Группу сравнения составили 64 административных работника, не контактирующих с РЗЭ. Использованы методы аллгосорбентного теста, точной цитометрии, ИФА и ПЦР. Статистическую обработку выполняли в Statistica 10.0. При обработке данных использовали t-критерий Стьюдента, R², RR, OR и 95% CI; значимость различий учитывали при $p \leq 0,05$.

Результаты. У лиц группы наблюдения выявлено избыточное содержание РЗЭ в крови (в 1,46–1,87 раза; $p \leq 0,05$), ассоциированное с повышением экспрессии CD277⁺-лимфоцитов ($R^2 = 0,53–0,89$; $p \leq 0,05$) и возрастанием шансов гиперпродукции IgG к лантаноидам и ФНО- α (OR = 2,38–7,71). Установлены достоверные различия в полиморфизме генов AGT Thr174Met (CT; OR = 2,96; CI = 1,33–6,59) и ApoE Cys130Arg (TC; OR = 9,07; CI = 1,93–42,67).

Ограничения исследования. Ограниченность выборки основной группы работников и числа современных публикаций, посвящённых оценке иммунных механизмов сосудистого старения, ассоциированных с экспозицией РЗЭ.

Заключение. Экспозиция РЗЭ у работников основного производства сопровождается повышением уровня бутирофилина, IgG к лантаноидам и повышенным относительным риском развития нарушений, ассоциированных с однонуклеотидным полиморфизмом генов сосудистого старения ангиотензиногена и аполипопротеина (RR = 2,07–7,25). Идентифицированные иммунологические и генетические показатели могут быть рекомендованы как индикаторные для задач ранней диагностики и профилактики производственно обусловленных болезней, сопряжённых с реализацией иммунологических механизмов раннего сосудистого старения в условиях экспозиции РЗЭ.

Ключевые слова: работники; титано-магниевого производство; иммунный дисбаланс; полиморфизм генов; РЗЭ; экспозиция; относительный риск

Соблюдение этических стандартов. Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2024 г.). Протокол и дизайн исследования одобрены локальным комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (13.03.2024 г., протокол № 2).

Для цитирования: Зайцева Н.В., Челакова Ю.А., Долгих О.В. Экспозиция редкоземельными элементами и однонуклеотидные замены как факторы риска, формирующие раннее сосудистое старение у работников титано-магниевого производства. *Гигиена и санитария*. 2026; 105(5): 507–513. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-5-507-513> <https://elibrary.ru/wynodu>

Для корреспонденции: Челакова Юлия Александровна, e-mail: chelakovayu@yandex.ru

Вклад авторов: Зайцева Н.В. – концепция и дизайн исследования; Челакова Ю.А. – сбор и обработка данных, написание текста, редактирование; Долгих О.В. – концепция и дизайн исследования, 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 финансовой поддержки.

Поступила: 25.02.2026 / Поступила после доработки: 16.04.2026 / Принята к печати: 20.05.2026 / Опубликована: 18.06.2026

Nina V. Zaitseva, Yulia A. Chelakova, Oleg V. Dolgikh

Exposure to rare earth elements and single nucleotide substitutions as risk factors for early vascular aging in workers employed at titanium-magnesium production

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

ABSTRACT

Introduction. The relevance of the study is due to the importance and insufficient study of the health risks of exposure to rare earth elements (REE) and the likelihood of REE triggering immunogenetic mechanisms of vascular aging.

Materials and methods. The observation group included fifty three employees of the main production who were exposed to REE. Workplace air was found to contain lanthanum, $0.00028–0.0039$ mg/m³; praseodymium, $0.000044–0.00070$ mg/m³; terbium, <0.000007 mg/m³; yttrium, <0.00001 mg/m³. The reference group consisted of 64 administrative workers who did not come into contact with REE. The study involved using the allergosorbent test, flow cytometry, ELISA, and PCR. Statistical data analysis was performed with Statistica 10.0. Data analysis included the Student's t-test, R², RR, OR, and 95% CI; the significance of intergroup differences was taken at $p < 0.05$.

Results. In the observation group, elevated REE levels detected in the workers' blood (1.46–1.87 times; $p < 0.05$), was associated with an increase in CD277⁺-lymphocyte expression ($R^2 = 0.53–0.89$; $p < 0.05$) and higher OR of IgG hyperproduction to lanthanides and TNF- α (OR = 2.38–7.71). Significant differences were found in the polymorphism of the AGT Thr174Met (CT; OR = 2.96, CI = 1.33–6.59) and ApoE Cys130Arg (TC; OR = 9.07, CI = 1.93–42.67) genes.

Limitations. Limited sampling of the main group of workers; limited number of modern reports concerning the assessment of immune mechanisms of vascular aging associated with exposure to REE.

Conclusion. Exposure to REE in main production workers is accompanied by increased levels of butyrophilin, lanthanide IgG, and an increased relative risk of developing disorders associated with single-nucleotide polymorphism of angiotensinogen and apolipoprotein vascular aging genes (RR=2.07–7.25). The identified immunological and genetic indicators can be recommended for early diagnosis and prevention of work-related diseases involving implementation of immunological pathways of early vascular aging under exposure to REE.

Keywords: workers; titanium-magnesium production; immune imbalance; gene polymorphism; rare earth elements; exposure; relative risk

Compliance with ethical standards. The study was conducted in accordance with the principles stated in the Declaration of Helsinki. The study protocol and design were approved by the Local Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies on March 13, 2024 (Protocol No. 2).

For citation: Zaitseva N.V., Chelakova Yu.A., Dolgikh O.V. Exposure to rare earth elements and single nucleotide substitutions as risk factors for early vascular aging in workers employed at titanium-magnesium production. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2026; 105(5): 507–513. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-5-507-513> <https://elibrary.ru/wynodu> (In Russ.)

For correspondence: Yulia A. Chelakova, e-mail: chelakovayu@yandex.ru

Contribution: Zaitseva N.V. – study concept and design; Chelakova Yu.A. – data collection and analysis, writing and editing the text; study concept and design; Dolgikh O.V. – editing the text. 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: February 25, 2026 / Revised: April 16, 2026 / Accepted: May 20, 2026 / Published: June 18, 2026

Введение

Широкое использование в высокотехнологичных отраслях промышленности редкоземельных элементов (РЗЭ) обуславливает постоянный рост их производства и, как следствие, увеличение числа работников, подвергающихся профессиональной экспозиции [1, 2]. Несмотря на растущую распространённость, оценка рисков для здоровья, связанных с воздействием РЗЭ, остаётся недостаточно изученной [3]. Особую актуальность эта проблема приобретает на предприятиях цветной металлургии, в частности титано-магниевого профиля, где работники могут подвергаться сочетанному воздействию аэрозолей, солей и оксидов титана и РЗЭ при восстановлении, дистилляции и легировании титана и редких металлов [4]. Лантаноиды, проникая в организм ингаляционным путём, обладают способностью к кумуляции в органах и тканях [5]. Биологическое действие РЗЭ связывают с их способностью индуцировать окислительный стресс, нарушать функцию митохондрий и инициировать процессы апоптоза и сосудистого старения [3]. Исследования на животных моделях и ограниченные эпидемиологические данные указывают на то, что РЗЭ могут модулировать иммунный ответ, вызывая как супрессию, так и гиперактивацию отдельных его звеньев, запуск иммунных механизмов атерогенеза [6]. Современные исследования в области медицины труда основываются на применении методов молекулярно-генетического анализа, обеспечивающих разработку высокоинформативных маркёров оценки риска развития профессионально обусловленных патологий [7]. Полиморфизмы генов, кодирующих ключевые белки обменных и регуляторных процессов (например, гены ангиотензиногена *AGT* rs429358 и аполипопротеина *ApoE* rs429358), могут существенно влиять на восприимчивость организма к действию вредных факторов, в том числе посредством модификации иммунного профиля [8]. Токсикологические и иммунологические исследования последствий воздействия РЗЭ на здоровье до последнего времени были относительно редкими, и многие вопросы остаются открытыми, в первую очередь это касается неблагоприятных последствий производственной экспозиции РЗЭ [9].

Цель исследования – оценка иммуногенетических особенностей сосудистого старения у работников (на примере титано-магниевого производства) в условиях экспозиции редкоземельными элементами (РЗЭ) для ранней диагностики и профилактики производственно обусловленных болезней.

Материалы и методы

Проведено комплексное иммунологическое и генетическое обследование работников титано-магниевого комбината, в которое были включены 117 работников (71 женщи-

на и 46 мужчин). Основную группу составили 53 работника (21 женщина и 32 мужчины) в возрасте $54,42 \pm 1,55$ года, занятые в технологических процессах восстановления и дистилляции титана и редких металлов и подвергающиеся воздействию редкоземельных элементов (класс вредности 2). В данную группу вошли представители следующих профессий: мастера по ремонту оборудования и отделения, печевые, электрогазосварщики, аппаратчики перегонки, нейтрализации и очистки, электромонтёры по ремонту и обслуживанию электрооборудования. На всех обследованных рабочих местах установлено присутствие лантаноидов в воздухе рабочей зоны в концентрациях, не превышающих гигиенических нормативов (ПДК и ОБУВ). Максимальные концентрации в перерасчёте на оксиды определены в диапазонах: для лантана $0,00028–0,0039$ мг/м³ (ОБУВ = 6 мг/м³), празеодима $0,000044–0,0007$ мг/м³ (ОБУВ = 6 мг/м³), тербия < $0,000007$ мг/м³ (ОБУВ = 4 мг/м³), иттрия < $0,00001$ мг/м³ (ПДК_{м.р.} = 2 мг/м³). В группу сравнения вошли 64 сотрудника административной части предприятия (50 женщин и 14 мужчин) в возрасте $48,42 \pm 1,63$ года, не имевшие профессионального контакта с вредными производственными факторами. Все участники исследования дали добровольное информированное согласие на участие в нём.

Исследование проводилось на образцах периферической крови обследуемых работников. Содержание РЗЭ определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS) на приборе Agilent 7900 (Agilent Technologies Inc., США).

Фенотипирование лимфоцитов проводили с применением проточного цитометра FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения CellQuest.PrO. Количественную оценку популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD277⁺) выполняли методом мембранной иммунофлуоресценции с регистрацией не менее 10 000 событий.

Для определения концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО- α) использовали метод иммуноферментного анализа с тест-системой фирмы «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе TECAN Sunrise (Австрия). Содержание специфического к лантаноидам иммуноглобулина G (IgG) определяли методом аллоргосорбентного тестирования с ферментной меткой*.

Экстракцию ДНК из периферической крови осуществляли с использованием набора «ДНК-сорб-В» (НекстБио, Россия). Генотипирование полиморфных вариантов Thr174Met rs4762 гена ангиотензиногена *AGT* и Cys130Arg

* Патент Российской Федерации на изобретение № 2185626 от 20.07.2002 г. «Способ оценки сенсibilизации к металлам-аллергенам». Метод модифицированного конкурентного иммуноферментного анализа изложен в МР 111-14/55-04-02.

Таблица 1 / Table 1

Содержание редкоземельных элементов в крови работников титано-магниевого производства
Rare-earth element content in blood in titanium-magnesium production workers

Показатель Indicator	Референтный уровень The reference level https://www.alsglobal.se	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 53 <i>M</i> ± <i>m</i>	Группа сравнения Reference group <i>n</i> = 64 <i>M</i> ± <i>m</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Иттрий, мкг/дм ³ Yttrium, mcg/dm ³	0.013–0.025	0.053 ± 0.00113	0.03525 ± 0.00815	3.47 (1.19–10.18)	0.033
Лантан, мкг/ дм ³ Lanthanum, μ/ dm ³	0.008–0.046	0.09533 ± 0.01161	0.06006 ± 0.01309	3.31 (1.21–9.03)	0.046
Празеодим, кг/дм ³ Praseodymium, μg/dm ³	0.0019–0.020	0.01332 ± 0.00078	0.00912 ± 0.00202	4.15 (1.06–16.25)	0.035
Тербий, мкг/дм ³ Terbium, μg/dm ³	<0.0002–0.0018	0.00163 ± 0.00034	0.00087 ± 0.00013	3.93 (1.17–13.18)	0.039

Примечание. Здесь и в табл. 2: OR – отношение шансов; 95% CI – 95%-й доверительный интервал; *p* – уровень значимости.

Note: Here and in table 2: OR – odds ratio; 95% CI – 95% confidence interval; *p* – significance level.

Таблица 2 / Table 2

Иммунологические показатели работников титано-магниевого производства
Immunological indicators of titanium-magnesium production workers

Показатель Indicator	Референтный диапазон The reference range	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 53 <i>M</i> ± <i>m</i>	Группа сравнения Reference group <i>n</i> = 64 <i>M</i> ± <i>m</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Лимфоциты CD277 ⁺ , 10 ⁹ /дм ³ CD277 ⁺ -lymphocytes, 10 ⁹ /dm ³	0.06–0.10	0.222 ± 0.039	0.08 ± 0.023	4.89 (2.09–11.45)	0.002
Лимфоциты CD277 ⁺ , % CD277 ⁺ -lymphocytes, %	0.4–4.4	12.060 ± 2.032	4.178 ± 1.228	3.77 (1.57–9.05)	0.001
Специфический к лантаноидам IgG, у. е. IgG specific to lanthanides, c. u.	0–0.1	0.159 ± 0.019	0.117 ± 0.006	2.38 (1.13–5.01)	0.038
ФНО-α, пг/см ³ TNF-α, pg/cm ³	0–6	6.010 ± 1.602	1.218 ± 0.404	7.71 (2.42–24.63)	0.004

rs429358 гена аполипопротеина *ApoE* проводили методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (BioRAD, Сингапур) с применением наборов «SNP-скрин» (Синтол, Россия). Протокол амплификации включал этап денатурации при температуре плюс 95 °C в течение 3 мин с последующими 40 циклами при температуре плюс 95 °C (15 с) и плюс 63 °C (40 с).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Для анализа данных использованы методы описательной статистики: *t*-критерий Стьюдента, корреляционно-регрессионный анализ и критерий Фишера. Результаты логистического моделирования представлены коэффициентом детерминации (R^2) и уровнем статистической значимости (*p*). Для оценки связи изучаемых показателей с воздействием факторов рассчитывали отношение шансов (OR) с 95%-м доверительным интервалом (CI) для отношения шансов, а для характеристики риска развития нарушений в условиях химической экспозиции – относительный риск (RR). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Исследование содержания редкоземельных элементов в организме работников титано-магниевого производства показало выраженное повышение уровней отдельных металлов в сравнении с работниками административного сегмента: иттрия – в 1,5 раза (доля к верхней границе референтного диапазона – 2,12), лантана – в 1,59 раза (доля к верхней границе референтного диапазона – 2,07), праеодима – в 1,46 раза (доля к верхней границе референтного диапазона – 0,67), тербия – в 1,87 раза (доля к верхней границе референтного диапазона – 0,91) (табл. 1).

Сравнительный анализ иммунологических показателей работников группы наблюдения и сравнения предприятия цветной металлургии (вредный производственный фактор – РЗЭ) выявил выраженные признаки дисрегуляции клеточного звена, прежде всего за счёт гиперэкспрессии регуля-

торного кластера бутирофилина (лимфоцитов CD277⁺). Так, в основной группе абсолютное содержание CD277⁺ превышало показатели группы сравнения в 2,78 раза ($p = 0,002$), а процентное – в 2,89 раза ($p = 0,001$) (табл. 2).

Выявлена статистически значимая причинно-следственная зависимость изменений параметров клеточного иммунитета (CD277⁺) от роста концентраций контаминантов в биосредах. Установлено достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение содержания лимфоцитов CD277⁺ при возрастании концентраций иттрия, лантана (рис. 1), праеодима и тербия в крови ($R^2 = 0,53–0,89$) (табл. 3).

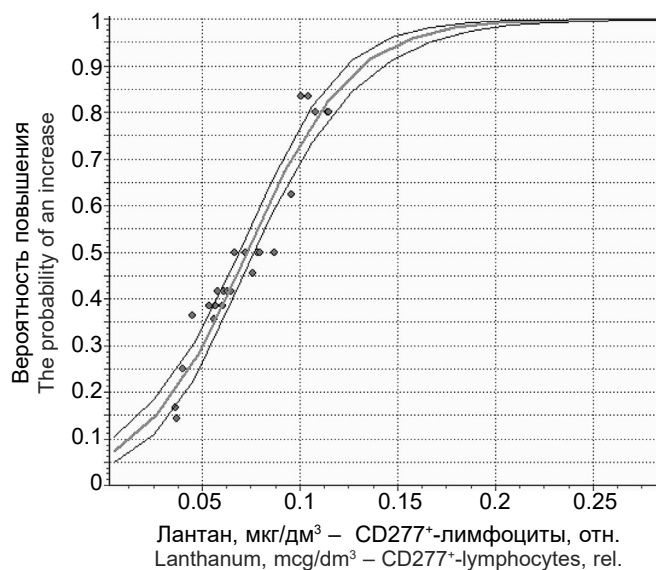


Рис. 1. Логарифмическая корреляционная связь изменения уровня лимфоцитов CD277⁺ и концентрации лантана в крови.

Fig. 1. Logarithmic correlation relationship between the change in the level of CD277⁺ lymphocytes and the lanthanum concentration in blood.

Таблица 3 / Table 3

Параметры моделей «маркёр экспозиции – маркёр эффекта» у работающих в зависимости от уровня экспозиции редкоземельными элементами

Parameters of Exposure Marker – Effect Marker models in workers depending on the level of exposure to rare-earth elements (REE)

Маркёр эффекта Effect marker	Маркёр экспозиции Exposure marker	Параметры модели Model parameters		Критерий Фишера Fisher test <i>F</i>	Коэффициент детерминации Determination coefficient <i>R</i> ²	Критерий достоверности Significance test <i>p</i>
		<i>b</i> ₀	<i>b</i> ₁			
Лимфоциты CD277 ⁺ , отн. CD277 ⁺ -lymphocytes, rel.	Иттрий / Yttrium	–3.72	53.86	121.30	0.66	0.000
	Лантан / Lanthanum	–2.74	37.53	194.33	0.89	0.000
	Празеодим / Praseodymium	–3.40	174.29	212.91	0.74	0.000
	Тербий / Terbium	–2.88	987.26	83.44	0.53	0.000

Таблица 4 / Table 4

Сравнительный анализ распределения частот полиморфизма кандидатных генов у работников титано-магниевого производства

Comparative analysis of the distribution of candidate gene polymorphism frequencies in workers at the titanium and magnesium production

Ген Gene	Генотипы/аллели Genotypes/alleles	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 53; %	Группа сравнения Reference group <i>n</i> = 64; %	OR (95% CI)	Уровень значимости Significance level <i>p</i>
<i>AGT</i> Thr174Met (rs4762)	CC	54.84	75.00	0.40 (0.18–0.881)	0.097
	CT	45.16	21.88	2.96 (1.33–6.59)	0.045
	TT	1.00	3.13	0.60 (0.05–6.76)	0.317
	C	77.42	85.94	0.56 (0.22–1.45)	0.219
	T	22.58	14.06	1.79 (0.69–4.64)	0.219
<i>ApoE</i> Cys130Arg (rs429358)	TT	77.42	94.12	0.23 (0.07–0.76)	0.059
	TC	22.58	2.94	9.07 (1.93–42.67)	0.021
	CC	1.00	2.94	0.60 (0.05–6.76)	0.319
	T	88.71	95.59	0.39 (0.09–1.62)	0.151
	C	11.29	4.41	2.60 (0.62–10.93)	0.151

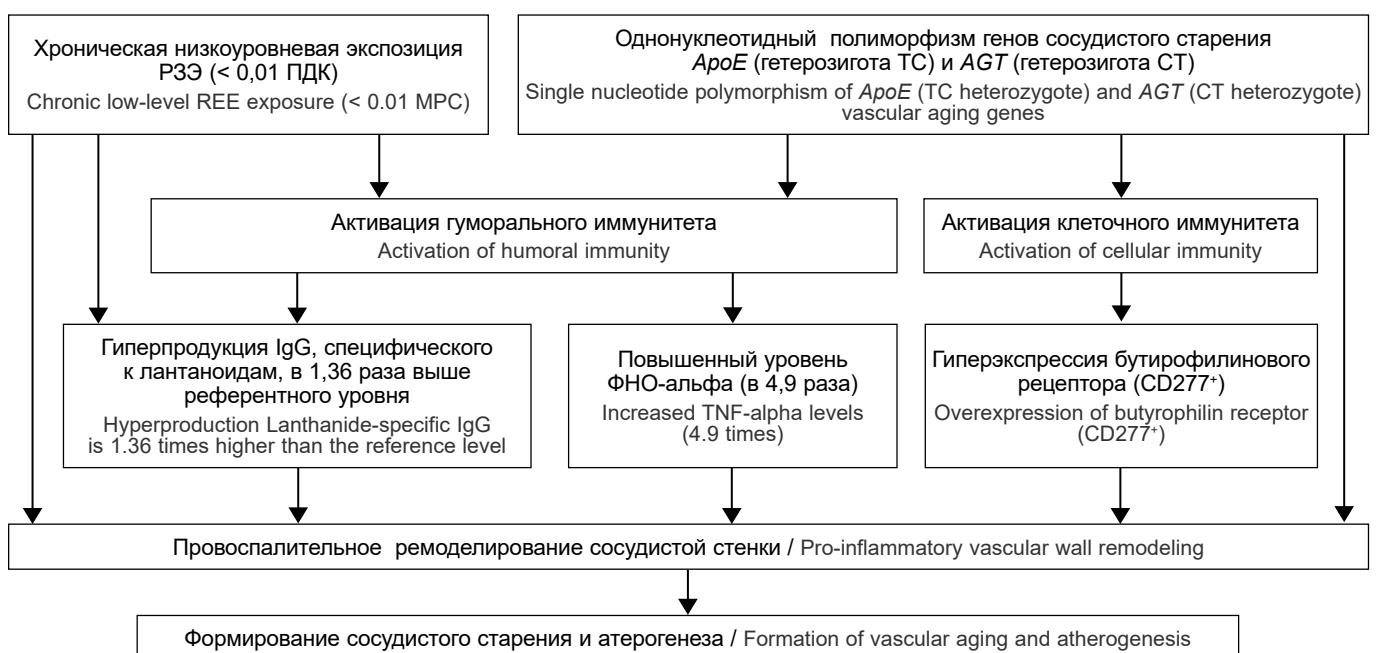


Рис. 2. Гипотетическая схема формирования раннего сосудистого старения в условиях экспозиции РЗЭ и полиморфизма кандидатных генов.

Fig. 2. A hypothetical scheme of the formation of early vascular aging under exposure to REE and polymorphism of candidate genes.

Повышенные уровни иммуноглобулина G, специфичного к лантаноидам, выявлены у 60,6% работников основной группы. При этом средние значения данного показателя в группе наблюдения статистически значимо превышали соответствующие показатели группы сравнения в 1,36 раза ($p = 0,038$). Анализ отношения шансов показал, что воздействие РЗЭ ассоциировано с увеличением вероятности гиперпродукции IgG, специфичного к лантаноидам ($OR = 2,38$; 95% CI = 1,13–5,01).

Повышенная относительно референтного диапазона экспрессия фактора некроза опухоли зарегистрирована у 33,3% работников основной группы и лишь у 6,7% представителей группы сравнения. При этом уровень данного показателя в группе наблюдения превышал контрольные значения в 4,9 раза ($p = 0,004$). Оценка отношения шансов показала, что рост концентраций РЗЭ в крови сопровождался существенным повышением уровня ФНО- α у работников группы наблюдения ($OR = 7,71$, 95% CI = 2,42–24,63).

Установлено, что полиморфизмы генов ангиотензиногена *AGT* Thr174Met (СТ гетерозигота – $OR = 2,96$, 95% CI = 1,33–6,59, $p \leq 0,05$) и аполипопротеина *ApoE* Cys130Arg (ТС гетерозигота – $OR = 9,07$, 95% CI = 1,93–42,67, $p \leq 0,05$) выступают в роли факторов риска развития нарушений, ассоциированных с областью компетенции кандидатных генов. При этом наличие полиморфизма *AGT* Thr174Met (rs4762) и *ApoE* Cys130Arg (rs429358) в 4 раза увеличивает риск запуска иммуносопряженных механизмов формирования сосудистого старения (атерогенеза) у работников основного производства в сравнении с работниками административного аппарата ($RR = 2,07$ –7,25) (табл. 4).

Полученные в рамках проведенного исследования результаты позволили обосновать гипотетический алгоритм формирования раннего сосудистого старения в условиях экспозиции РЗЭ и полиморфизма кандидатных генов (рис. 2).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования позволили установить достоверные изменения показателей иммунологического и генетического профилей, которые коррелируются с научными литературными данными и отражают особенности и модификацию иммуногенетических механизмов атерогенеза (сосудистого старения) у работников предприятий цветной металлургии [10–24]. Согласно проведенным исследованиям, повышенный уровень РЗЭ приводит к увеличению ФНО- α , специфических антител к лантаноидам, экспрессии провоспалительного бутирофилинового рецептора $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов CD277⁺ в условиях полиморфизма генов *AGT* и *ApoE* и формированию провоспалительного и проатерогенного статуса у работников основного производства титано-магниевого комбината.

Исследования [10, 11] продемонстрировали, что повышенный уровень провоспалительного цитокина ФНО- α является ведущим медиатором воспаления при болезни системы кровообращения. ФНО- α может индуцировать дисфункцию эндотелия, способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза, а также неблагоприятному ремоделированию сердца после инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [12]. Выявленная в нашем исследовании гетерозиготная форма полиморфизма гена *AGT* Thr174Met (rs4762, СТ) напрямую усиливает провоспалительный фон, что подтверждается данными зарубежной литературы. Таким образом, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может являться причиной развития артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и почечной дисфункции на фоне воспалительного процесса. Важно отметить, что ангиотензин II, конечный продукт этой каскадной реакции, сам обладает провоспалительными свойствами, стимулируя выработку ФНО- α и других цитокинов, создавая тем самым связь «воспаление – гиперактивация РААС – воспаление» [13, 14].

Данные о влиянии РЗЭ на уровень ФНО- α , полученные в нашем исследовании, согласуются с литературными ис-

точниками, указывающими на активацию провоспалительных процессов при воздействии производственных химических факторов. В частности, в работе Chen T.H. и соавт. было показано, что хроническое воздействие тяжелых металлов и промышленных химических агентов значительно повышает уровень TNF- α в сыворотке крови. Это отражает стойкое системное воспаление и нарушение иммунной регуляции у работников, подвергшихся воздействию металлов и токсичных элементов [15].

Выявленная в нашем исследовании избыточная экспрессия CD277⁺ может служить индикатором активации бутирофилиноопосредованного провоспалительного пути иммунного ответа гамма-дельта ($\gamma\delta$) Т-лимфоцитов, ассоциированного с эндотелиальной дисфункцией и атерогенезом, у работников, экспонированных лантаноидами ($< 0,01$ ПДК), что верифицирует сведения, полученные некоторыми авторами [16–18]. С. Harly с коллегами предположили, что CD277⁺ может являться активатором $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов – популяции врожденных лимфоцитов, реагирующих на клеточные и метаболические нарушения [16]. По данным других источников установлено, что активация $\gamma\delta$ Т-клеток приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α [17], что, по мнению ряда авторов, отражает иммунный механизм формирования и роль системы врожденного иммунитета в атерогенезе [18].

Наиболее весомым генетическим фактором риска в контексте нарушений сердечно-сосудистой системы является выявленный в настоящем исследовании у работников, подвергающихся низкоуровневой экспозиции РЗЭ ($< 0,01$ ПДК), гетерозиготный полиморфизм гена *ApoE* Cys130Arg (rs429358, ТС). Данный генотип, как полагают учёные [19], ассоциирован также с дислипидемией, повышенным риском развития коронарной болезни сердца и цереброваскулярной патологии. В работе И.В. Кудаевой также показано, что у работников, подвергающихся воздействию химических факторов, полиморфизм *ApoE* Cys130Arg в значительной степени связан с повышенным сердечно-сосудистым риском. Это указывает на модифицирующую роль полиморфизма гена *ApoE* в развитии сосудистой патологии, вызванной химическими веществами [20].

Хотя прямая связь антител к лантаноидам с конкретными патологиями в научной литературе не описывается, сам факт наличия гуморального иммунного ответа на редкоземельные гаптены свидетельствует о специфической сенсибилизации организма к лантаноидам. Данные научной литературы подтверждают, что хроническая экспозиция лантаноидами в условиях производства способна поддерживать системное воспаление у работников, повышать риск образования иммунных комплексов, создавать предпосылки, способствующие повреждению сосудов. В дальнейшем это приводит к дестабилизации сосудистой стенки и формированию болезней, связанных с условиями труда (сердечно-сосудистая система) [21]. Авторы [22–24] отмечают, что РЗЭ могут вызывать агрегацию воспалительных клеток и высвобождение провоспалительных факторов. Это приводит к нарушениям кровяной функции и сужению сосудов, оказывает негативное влияние на структуру и функции сердечно-сосудистой системы.

На основании полученных данных и источников научной литературы можно предположить, что экспозиция РЗЭ у работников в условиях генетической модифицированной экспрессии эндотелий-ассоциированных протеинов (полиморфизм *AGT* и *ApoE*) формирует хронический иммунный воспалительный ответ с продукцией специфических антител (IgG к лантаноидам), активацией CD277⁺, стойким повышением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α). В совокупности всё перечисленное характеризует иммуногенетические проявления сосудистого старения и атерогенеза.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о накоплении РЗЭ в биосредах работников и формировании иммуновоспалительных эффектов

при уровне экспозиции, не превышающем действующих гигиенических нормативов (ПДК и ОБУВ). Установленный уровень биоэкспозиции РЗЭ в крови работников, в 1,46–1,87 раза превышающий показатель группы сравнения ($p < 0,05$), указывает, что даже низкие концентрации РЗЭ в воздухе рабочей зоны ($< 0,01$ ПДК) формируют опасность кумуляции металлов в организме, а сама низкоуровневая хроническая экспозиция формирует риски развития преморбидных нарушений, которые не отражаются в полной мере при оценке качества рабочей зоны. Представленные результаты демонстрируют достоверные корреляционные связи между концентрациями РЗЭ и экспрессией лимфоцитов CD277⁺ ($R^2 = 0,53–0,89$). Наряду с повышением уровней ФНО- α и специфических IgG к лантаноидам это свидетельствует о течении хронического иммунного воспалительного процесса. Одним из факторов, объясняющих развитие выявленных васкулопатических эффектов при нормативно допустимых концентрациях, является генетическая предрасположенность работников. Обнаруженные полиморфизмы генов *AGT* Thr174Met (rs4762) и *ApoE* Cys130Arg (rs429358), ассоциированные с повышенным риском сосудистых нарушений ($RR = 2,07–7,25$), могут существенно модифицировать индивидуальную чувствительность к химическим факторам, поэтому даже низкоуровневая экспозиция способна запускать специфические иммунологические каскады у генетически предрасположенных лиц.

Таким образом, совокупность полученных данных свидетельствует о том, что при хроническом воздействии РЗЭ даже на уровнях ниже гигиенических нормативов возможно формирование избыточной биоэкспозиции с последующим включением иммуногенетических механизмов сосудистого старения.

Ограничения исследования. Ограниченность выборки основной группы работников и числа современных публикаций, посвящённых оценке иммунных механизмов сосудистого старения, ассоциированных с экспозицией РЗЭ.

Заключение

Показано, что работники основного производства в сравнении с работниками административного аппарата имеют повышенную активацию иммунной системы, что подтверждается избыточной экспрессией лиганда ФНО- α [$ORm = 7,71$ (CI = 2,42–24,63)] и IgG, специфического к лантаноидам [$OR = 2,38$ (CI = 1,13–5,01)]. Установлены прямые корреляционные связи между концентрациями отдельных РЗЭ (гадолиния, иттрия, лантана, празеодима и тербия) и уровнем провоспалительного атерогенного кластера клеток CD277⁺ ($R^2 = 0,53–0,89$ при $p \leq 0,05$), сопряжённого с эндотелиальной дисфункцией, что указывает на протективный в отношении сосудистого старения характер специфической экспозиции лантаноидами.

Установленный по результатам проведённого исследования гетерозиготный полиморфизм кандидатных в отношении эндотелиальной дисфункции генов *AGT* Thr174Met (CT) и *ApoE* Cys130Arg (TC) у работников основного производства титано-магниевого комбината относится к гипотетическим пусковым факторам риска развития провоспалительных клеточно-васкулярных альтераций. Наличие гетерозиготных вариантов в генотипе значительно увеличивает вероятность развития негативных эффектов ($OR = 2,96$ и $9,07$ соответственно), что почти в 4 раза повышает риск развития нарушений, ассоциированных с областью компетенции кандидатных генов ($RR = 2,07–7,25$), реализующих иммуногенетический механизм сосудистого старения (ген *AGT*, ген *ApoE*).

Выявленные показатели генетического и иммунного статуса могут быть рекомендованы в качестве маркёров эффекта и чувствительности эндотелиальной дисфункции, риска формирования сосудистого старения и атерогенеза для задач ранней диагностики, выявления групп риска и проведения профилактики нарушений здоровья, связанных с условиями труда, у работников производства по восстановлению и дилатации титана и редких металлов.

Литература

(п.п. 1–3, 5, 6, 8–17, 22–24 см. References)

- Воробьева А.А., Власова Е.М., Лешкова И.В., Горбушина О.Ю., Устинова О.Ю. Влияние производственной среды на здоровье работников титаномагниевого производства. *Санитарный врач*. 2022; (11): 840–53. <https://doi.org/10.33920/med-08-2211-05> <https://elibrary.ru/nynrpf>
- Зайцева Н.В., Долгих О.В., Костарев В.Г., Ширинкина А.С. *Геномные и постгеномные технологии ранней диагностики нарушений здоровья работников, связанных с вредными условиями труда*. Пермь; 2022. <https://elibrary.ru/bkqzqz>
- Фадеев Г.А., Фатыхов Р.Г., Цибулькин Н.А., Михопарова О.Ю., Ошпикова О.Б., Абдрахманова А.И. Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза. *Вестник современной клинической медицины*. 2020; 13(6): 62–7. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(6\).62-67](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(6).62-67) <https://elibrary.ru/xpljti>
- Суханов А.В., Денисова Д.В., Максимов В.Н., Гафаров В.В. Влияние полиморфизма гена *APOE* на состояние когнитивных функций у лиц 14–17 и 25–44 лет. *Атеросклероз*. 2023; 19(3): 316–8. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-316-318> <https://elibrary.ru/yupvim>
- Кудаева И.В., Лахман О.Л., Лысенко А.А., Белик В.П., Прохорова П.Г., Старкова А.С., и др. Роль полиморфизма генов в развитии нарушений липидного профиля у лиц, экспонированных химическими веществами. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(9): 980–6. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-980-986> <https://elibrary.ru/nuomlj>
- Долгих О.В., Зайцева Н.В., Летюшев А.Н., Челакова Ю.А. Особенности полиморфизма гена *VEGFA* G634C и экспрессии рецептора васкулоэндотелиального фактора роста (CD304*) как факторов риска нарушений ангиогенеза у работающих в условиях воздействия редкоземельных элементов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2024; 64(7): 447–52. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-7-447-452>

References

- Haxel G.B., Hedrick J.B., Orris G.J. Rare earth elements – critical resources for high technology. USGS Fact Sheet 087-02; 2002. Available at: <https://pubs.usgs.gov/fs/2002/fs087-02/>
- Brouziotis A.A., Giarra A., Libralato G., Pagano G., Guida M., Trifuoggi M. Toxicity of rare earth elements: The overview on human health impact. *Front. Environ. Sci.* 2022; 10: 948041. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.948041>
- Wang X., Wang F., Yan L., Gao Z., Yang S., Su Z., et al. Adverse effects and underlying mechanism of rare earth elements. *Environ. Health*. 2025; 24(1): 31. <https://doi.org/10.1186/s12940-025-01178-3>
- Vorobieva A.A., Vlasova E.M., Leshkova I.V., Gorbushina O.Yu., Ustinova O.Yu. Impact of the industrial environment on the health of workers in titanium and magnesium production. *Sanitarnyi vrach*. 2022; (11): 840–53. <https://doi.org/10.33920/med-08-2211-05> <https://elibrary.ru/nynrpf> (in Russian)
- Blomqvist L., Nordberg G.F., Nurchi V.M., Aaseth J.O. Gadolinium in medical imaging-usefulness, toxic reactions and possible countermeasures – a review. *Biomolecules*. 2022; 12(6): 742. <https://doi.org/10.3390/biom12060742>
- Wang W., Yang Y., Wang D., Huang L. Toxic effects of rare earth elements on human health: a review. *Toxics*. 2024; 12(5): 317. <https://doi.org/10.3390/toxics12050317>
- Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Kostarev V.G., Shirinkina A.S. *Genomic and Postgenomic Technologies for Early Diagnosis of Workers' Health Disorders Related to Harmful Working Conditions [Genomnye i postgenomnye tekhnologii rannei diagnostiki narushenii zdorov'ya rabotnikov, svyazannykh s vrednymi usloviyami truda]*. Perm'; 2022. <https://elibrary.ru/bkqzqz> (in Russian)
- Christiani D.C., Mehta A.J., Yu C.L. Genetic susceptibility to occupational exposures. *Occup. Environ. Med.* 2008; 65(6): 430–6. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.033977>
- Dai L., Ge J., Wang L., Wan X., Guo G., Liang T., et al. Hair-biomonitoring assessment of rare-earth-element exposure in residents of the largest rare-earth mining and smelting area of China. *Environ. Int.* 2023; 179: 108177. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108177>
- Gonzalez A.L., Dungan M.M., Smart C.D., Madhur M.S., Doran A.C. Inflammation resolution in the cardiovascular system: arterial hypertension, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Antioxid. Redox. Signal.* 2024; 40(4–6): 292–316. <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0284>
- Ahmed I., Gupta S.K., Ramakrishnan L., Singh P., Das P. NT-proBNP and other blood biomarkers in patients after Fontan Surgery: Prognostic, diagnostic,

Original article

- and management implications. *Int. J. Cardiol. Congenit. Heart Dis.* 2026; 24: 100670. <https://doi.org/10.1016/j.ijchd.2026.100670>
12. Uršić D., Kolobarić N., Drenjančević I., Mihaljević Z., Šušnjara P., Stupin A., et al. Carnosine-enriched chicken meat improves microvascular function and anti-inflammatory phenotype in patients with chronic coronary syndrome. *Nutrients.* 2026; 18(6): 928. <https://doi.org/10.3390/nu18060928>
 13. Shahid M., Rehman K., Akash M.S.H., Suhail S., Kamal S., Imran M., et al. Genetic polymorphism in angiotensinogen and its association with cardiometabolic diseases. *Metabolites.* 2022; 12(12): 1291. <https://doi.org/10.3390/metabo12121291>
 14. Mastana S., Halai K.C., Akam L., Hunter D.J., Singh P. Genetic polymorphisms and genetic risk scores contribute to the risk of coronary artery disease (CAD) in a North Indian population. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(15): 8552. <https://doi.org/10.3390/ijms25158552>
 15. Chen T.H., Huang J.J., Kung W.S., Lee S.S., Sun H.Y., Chuang H.Y. The association of serum TNF- α levels and blood multi-elements modified by TNF- α gene polymorphisms in metal industrial workers. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16(21): 4079. <https://doi.org/10.3390/ijerph16214079>
 16. Harly C., Guillaume Y., Nedellec S., Peigné C.M., Mönkkönen H., Mönkkönen J., et al. Key implication of CD277/butyrophilin-3 (BTN3A) in cellular stress sensing by a major human $\gamma\delta$ T-cell subset. *Blood.* 2012; 120(11): 2269–79. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-430470>
 17. Wo J., Zhang F., Li Z., Sun Ch., Zhang W., Sun G. The role of gamma-delta T cells in diseases of the central nervous system. *Front. Immunol.* 2020; 11: 580304. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.580304>
 18. Fadeev G.A., Fatykhov R.G., Tsubulkin N.A., Mikhoparova O.Yu., Oshchepkova O.B., Abdrakhmanova A.I. Inflammatory mechanisms in genesis of atherosclerosis. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny.* 2020; 13(6): 62–7. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(6\).62-67](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(6).62-67) <https://elibrary.ru/xpljti> (in Russian)
 19. Sukhanov A.V., Denisova D.V., Maksimov V.N., Gafarov V.V. The effect of APOE gene polymorphism on cognitive functions in people aged 14–17 and 25–44 years. *Ateroskleroz.* 2023; 19(3): 316–8. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-316-318> <https://elibrary.ru/yypvim> (in Russian)
 20. Kudaeva I.V., Lakhman O.L., Lysenko A.A., Belik V.P., Prokhorova P.G., Starkova A.S., et al. Role of gene polymorphism in the development of disorders of the lipid profile in individuals exposed to chemicals. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2024; 103(9): 980–6. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-980-986> <https://elibrary.ru/nuomhij> (in Russian)
 21. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Letyushev A.N., Chelakova Yu.A. Features of the polymorphism of the VEGFa G634C gene and the expression of the vasculothelial growth receptor (CD304*) as risk factors for angiogenesis disorders in conditions of rare earth elements. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2024; 64(7): 447–52. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-7-447-452> (in Russian)
 22. Zhao Y., Liang J., Meng H., Yin Y., Zhen H., Zheng X., et al. Rare earth elements lanthanum and praseodymium adversely affect neural and cardiovascular development in zebrafish (*Danio rerio*). *Environ. Sci. Technol.* 2021; 55(2): 1155–66. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c06632>
 23. Gao J., Wang S., Tang G., Wang Z., Wang Y., Wu Q., et al. Inflammation and accompanied disrupted hematopoiesis in adult mouse induced by rare earth element nanoparticles. *Sci. Total. Environ.* 2022; 831: 155416. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155416>
 24. Pang Y., Jiang J., Li K., Yan L., Feng Y., Wang J., et al. Effects of rare earth elements on blood pressure and their exposure biomarkers: evidence from animal experiments. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(18): 9836. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189836>

Сведения об авторах

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

Челакова Юлия Александровна, науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: chelakovayu@yandex.ru

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

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

Yulia A. Chelakova, researcher, Department of immunobiological diagnostic methods Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9421-6536> E-mail: chelakovayu@yandex.ru

Oleg V. Dolgikh, DSc (Medicine), associate professor, 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