

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

EDN: <https://elibrary.ru/expwkj>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-129-134>

УДК 613.6.02

© Коллектив авторов, 2024

Отавина Е.А.<sup>1</sup>, Долгих О.В.<sup>1</sup>, Алексеев В.Б.<sup>1</sup>, Ухабов В.М.<sup>2</sup>, Маркович Н.И.<sup>2</sup>

### Иммунный и генетический профиль работников с метаболическим синдромом, контаминированных бензолом (на примере нефтехимической отрасли)

<sup>1</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, Пермь, 614045;<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, ул. Петропавловская, 26, Пермь, 614000

Воздействие вредных химических факторов может способствовать развитию метаболических нарушений у работников нефтехимической отрасли. Условия нефтедобычи сопряжены с экспозицией эндокринными разрушителями, такими как ароматические углеводороды, эффекты которых ассоциированы, в том числе, с нарушениями иммуно-эндокринной регуляции.

Цель исследования — изучение особенностей иммунного и генетического статуса работников нефтедобывающего сегмента нефтехимической отрасли с метаболическим синдромом, контаминированных бензолом.

Обследовано 142 оператора предприятия нефтедобычи с метаболическим синдромом. Группа наблюдения включала работников ( $n=94$ ), характеризующихся контаминацией биосред бензолом. Группу сравнения составили 48 человек, не контаминированных бензолом. Состояние клеточного иммунитета оценивалось методом проточной цитометрии ( $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+CD95^+$ ,  $CD3^+$ ), цитокиновый профиль методом иммуноферментного анализа (*IL-6*). Полиморфизм генов исследовался методом ПЦР в реальном времени.

У работников с метаболическим синдромом, контаминированных бензолом, установлены особенности клинического течения метаболического синдрома, сопровождающиеся функциональными и лабораторными признаками атеросклеротического изменения сосудов, а также дисбаланс иммунного профиля, фенотипами которого выступали: увеличение абсолютного и относительного содержания  $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов (в 1,3–1,6 раз соответственно) ( $p<0,05$ ),  $CD3^+$ -лимфоцитов (в 1,2–1,3 раза) ( $p<0,05$ ) относительно группы сравнения, дефицит кластера  $CD95^+$  по отношению к референтному интервалу и показателям группы сравнения (в 1,4–1,9 раза;  $p<0,05$ ), гиперпродукция *IL-6* (в 1,6 раза;  $p<0,05$ ) относительно значений соответствующих показателей группы рабочих, где контаминация бензолом отсутствовала. Генетический профиль работников (*SNP*), контаминированных бензолом, позволил установить повышенную в 1,4 раза распространенность *C*-аллеля гена *FADS2* ( $OR=2,13$ ; 95% *CI*: 1,05–4,29,  $p<0,05$ ); в 2,3 раза *G*-аллеля ( $OR=3,30$ ; 95% *CI*: 1,46–7,33,  $p<0,05$ ) гена *TP53*.

Установленные у операторов нефтедобывающего сегмента нефтехимической отрасли с метаболическим синдромом, контаминированных бензолом, особенности иммунного статуса: повышение экспрессии кластеров  $CD3^+$  и  $CD8^+$ -лимфоцитов, цитокина *IL-6*, снижение  $CD95^+$ -рецепции лимфоцитов ( $p<0,05$ ) сопровождалось полиморфизмом кандидатных генов *FADS2 rs174583* и *TP53 rs1042522*, ассоциированных с ожирением и апоптозом.

**Этика.** Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН». Все пациенты проинформированы о цели проведения исследования, было получено добровольное информированное согласие.

**Ключевые слова:** работники нефтедобычи; метаболический синдром; бензол; кластеры клеточной дифференцировки; генетический полиморфизм

**Для цитирования:** 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). *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(2): 129–134. <https://elibrary.ru/expwkj> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-129-134>

**Для корреспонденции:** Отавина Елена Алексеевна, мл. научн. сотр. лаб. иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: [eleninca@mail.ru](mailto:eleninca@mail.ru)

#### Участие авторов:

Отавина Е.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание и редактирование текста;

Долгих О.В. — концепция, дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи;

Алексеев В.Б. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;

Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Финансирование.** Финансирование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 26.12.2023 / Дата принятия к печати: 20.01.2024 / Дата публикации: 15.03.2024

Elena A. Otavina<sup>1</sup>, Oleg V. Dolgikh<sup>1</sup>, Vadim B. Alekseev<sup>1</sup>, Viktor M. Uhabov<sup>2</sup>, Nina I. Markovich<sup>2</sup>

### Immune and genetic profile of workers with metabolic syndrome contaminated with benzene (based on the example of the petrochemical industry)

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82, Monastyrskaya St., Perm, 614045;<sup>2</sup>Perm State Medical University named after E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000

Exposure to harmful chemical factors of production can contribute to the development of metabolic disorders in workers in the petrochemical industry. Oil production conditions are associated with exposure to endocrine disruptors, such as aromatic hydrocarbons, whose effects are associated, among other things, with disorders of immuno-endocrine regulation.

The aim of the study was to analyze the features of the immune and genetic status of workers in the oil-producing segment of the petrochemical industry with metabolic syndrome contaminated with benzene.

142 operators of the oil production enterprise with pathology with metabolic syndrome were examined. The observation group included workers ( $n=94$ ) characterized by contamination of the biological medium with benzene. The comparison group consisted of 48 people who were not contaminated with benzene. The state of cellular immunity was assessed by flow cytometry ( $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+CD95^+$ ,  $CD3^+$ ), cytokine profile by enzyme immunoassay (IL-6). Gene polymorphism was studied by real-time PCR.

In workers with metabolic syndrome contaminated with benzene, the features of the clinical course of the metabolic syndrome, accompanied by functional and laboratory signs of atherosclerotic vascular changes, as well as an imbalance of the immune profile, whose phenotypes were: an increase in the absolute and relative content of  $CD3^+CD8^+$  lymphocytes (1.3–1.6 times, respectively) ( $p<0.05$ ),  $CD3^+$  lymphocytes (1.2–1.3 times) ( $p<0.05$ ) relative to the comparison group,  $CD95^+$  cluster deficiency in relation to the reference interval and the indicators of the comparison group (1.4–1.9 times;  $p<0.05$ ), IL-6 hyperproduction (1.6 times;  $p<0.05$ ) relative to the values of the corresponding indicators of the group of workers where benzene contamination was absent. The genetic profile of workers (SNP) contaminated with benzene allowed us to establish a 1.4-fold increased prevalence of the C-allele of the FADS2 gene (OR=2.13; 95% CI: 1.05–4.29,  $p<0.05$ ); 2.3 times the G-allele (OR=3.30; 95% CI: 1.46–7.33,  $p<0.05$ ) of the TP53 gene.

Established in operators of the oil-producing segment of the petrochemical industry with metabolic syndrome contaminated with benzene, features of the immune status: an increase in the expression of  $CD3^+$  and  $CD8^+$  lymphocyte clusters, IL-6 cytokine, and a decrease in  $CD95^+$  lymphocyte reception ( $p<0.05$ ) were accompanied by polymorphisms of candidate genes FADS2 (*rs174583*) and TP53 (*rs 1042522*) associated with obesity and apoptosis.

**Ethics.** The study was approved by the ethics committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies. All patients were informed about the purpose of the study, and voluntary informed consent was obtained.

**Keywords:** oil production workers; metabolic syndrome; benzene; clusters of cellular differentiation; genetic polymorphism

**For citation:** 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). *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(2): 129–134. <https://elibrary.ru/expwkj> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-129-134> (in Russian)

**For correspondence:** Elena A. Otavina, junior researcher of laboratory for immunogenetic of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies. E-mail: eleninca@mail.ru

**Contribution:**

Otavina E.A. — the collection and processing of material, statistical processing, writing the text;

Dolgikh O.V. — concept, study design, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article;

Alekseev V.B. — the concept and design of the study, writing a text, editing;

All authors — are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Author IDs:** Otavina E.A. <https://orcid.org/0000-0002-6173-6017>

Dolgikh O.V. <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>

Alekseev V.B. <https://orcid.org/0000-0001-5850-7232>

Uhabov V.M. <https://orcid.org/0000-0001-6316-7850>

Markovich N.I. <https://orcid.org/0000-0002-5596-4611>

**Funding.** The study had no funding.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

Received: 26.12.2023 / Accepted: 20.01.2024 / Published: 15.03.2024

Здоровье трудящихся является важнейшим ресурсом для развития, как отдельного предприятия, так и всего государства в целом, что делает задачу по его сохранению основным элементом социальной политики страны.

Условия труда работников нефтехимической отрасли и его нефтедобывающего сегмента характеризуются повышенной стрессогенностью, поскольку включают в себя комплекс производственных факторов, оказывающих негативное поливалентное воздействие на организм: тяжесть труда, вибрация, шум, психоэмоциональное напряжение. Кроме того, работники нефтедобычи подвержены значительному влиянию вредных химических веществ. Хроническое воздействие вредных химических производственных факторов стадийно приводит к функциональным адаптационным, а затем и к патологическим изменениям в состоянии регуляторных систем организма, и в первую очередь иммунной и эндокринной. Обе системы находятся в тесной взаимосвязи, благодаря которой контролируют функции друг друга. В то же время синтезируемые клетками иммунной системы медиаторы — интерлейкины, интерфероны, лимфокины — обладают свойствами гормонов [1]. Эндокринная система — одна из наиболее чувствительных к негативному влиянию техногенных химических факторов. Среди химических производственных факторов в качестве эндокринных разрушителей выступают аро-

матические углеводороды и главным образом — бензол, высокотоксичное соединение второго класса опасности, поступающее в организм работников преимущественно ингаляционным путём, оказывает общетоксическое, гематотоксическое, цитотоксическое и канцерогенное воздействие. Среди лимфоидных органов наиболее чувствительна к действию бензола вилочковая железа. Бензол и его метаболиты вызывают снижение «клеточности» в тимусе, а при длительной экспозиции приводит к его атрофии. Бензол изменяет баланс между содержанием иммунокомпетентных и кроветворных клеток, что приводит к нарушению иммуногенеза и усилению аутоиммунных процессов, активирует процессы свободно-радикального окисления [2]. При хроническом воздействии бензола на организм длительное время могут отсутствовать клинические проявления, поэтому особую опасность представляют отдалённые последствия его действия, которые могут быть выражены фенотипами генетических нарушений, запуская «молчание» SNP (транзиции, трансверсии) повреждением кроветворной и сердечно-сосудистой систем, а также клеточно-пролиферативными процессами [3, 4]. Хроническая интоксикация бензолом повышает риск развития метаболического синдрома, вегетативных нарушений и АГ [5–7]. Метаболический синдром, представляющий собой совокупность метаболических и эндокринных наруше-

ний, является фактором, предрасполагающим к развитию тяжелых заболеваний эндокринной и сердечно-сосудистой системы, в том числе к атеросклерозу, ожирению и диабету 2 типа. Длительное поступление бензола в организм приводит к развитию дислипидемии, являющейся одним из признаков метаболического синдрома [8]. Помимо изучения гематотоксичности и канцерогенности бензола в течение двух последних десятилетий, недавние исследования указывают на обеспокоенность потенциальным влиянием данного токсиканта на метаболизм и формирование сердечно-сосудистой патологии [9].

Цель исследования — изучение особенностей иммунного и генетического статуса работников сегмента нефтедобычи нефтехимической отрасли с метаболическим синдромом в условиях контаминации биосред бензолом.

Обследованы 142 оператора предприятия нефтедобычи с метаболическим синдромом со стажем работы от 10 до 20 лет. Группу наблюдения составили 94 работника (возраст  $41 \pm 5,4$  года) с повышенным содержанием бензола в крови, проявления метаболического синдрома у которых сопровождалась формированием васкулярных атеросклеротических нарушений и эссенциальной гипертензии. Группа сравнения включала 48 работников (возраст  $39 \pm 5,9$  года) с ожирением без клинических, функциональных и лабораторных проявлений атеросклероза и гипертензии, не контаминированных бензолом. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, социальному статусу и этнической принадлежности.

Определения бензола в крови проводилось газохроматографическим методом на хроматографе с пламенно-ионизационным детектором «Кристалл 5000» (Россия) в соответствии с МУК 4.1.765-99.

Определение маркеров клеточной дифференцировки  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+$ ,  $CD3^+CD95^+$  осуществлялось методом проточной цитометрии, на проточном цитофлуориметре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» (USA).

Идентификация медиатора межклеточной иммунной регуляции — маркера цитокинового профиля интерлейкина-6 (IL-6) производилась методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на анализаторе TECAN Sunrise (Австрия).

Оценка результатов проводилась с использованием многофункционального программного обеспечения

Statistica6.0 (Statsoft, США). Достоверность различий оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Материалом для определения генотипов пациентов был буккальный эпителий. Выделение ДНК проводилось с использованием набора «ДНК-Сорб-АМ» ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Исследование полиморфизма гена *FADS2 C/T rs174583* и гена *TP53 Pro72Arg rs1042522* проводилось методом ПЦР в реальном времени с применением набора реагентов научно-производственной компании «Синтол» на амплификаторе BioRAD CFX96 (Сингапур). Статистическая обработка распределения частот аллелей и генотипов выполнена в онлайн-калькуляторе «Gen-Expert».

По результатам химического анализа содержание бензола в крови рабочих группы наблюдения составило  $0,00073 \pm 0,000038$  мкг/см<sup>3</sup>. Бензол в биосредах работников группы сравнения не идентифицирован (фоновый уровень 0 мкг/см<sup>3</sup>).

Иммунологическое исследование работников нефтехимической отрасли с метаболическим синдромом и контаминацией биосред бензолом позволило установить дисбаланс показателей иммунной регуляции (табл. 1).

Имунофенотипирование лимфоцитов выявило у работников группы наблюдения достоверное повышение абсолютного и относительного содержания цитотоксических  $CD8^+$ -лимфоцитов в 1,6 и 1,3 раза, а также содержания кластера  $CD3^+$ -лимфоцитов в 1,3 и 1,2 раза относительно уровня соответствующих показателей группы сравнения. Одновременно с этим в группе работников, контаминированных бензолом, отмечается угнетение активности клеточного звена иммунного ответа, характеризующееся достоверным снижением в 1,4 и 1,9 раза абсолютной и относительной величины кластера  $CD95^+$ -лимфоцитов, отвечающего за иммунорегуляцию и клеточную гибель, по отношению к норме. У работников с метаболическим синдромом в отсутствие контаминации бензолом также отмечается тенденция к уменьшению уровня  $CD95^+$ -лимфоцитов, однако содержание данного маркера в группе наблюдения характеризовалось более низкими значениями. Согласно литературным данным, присутствие бензола в организме вызывает дисбаланс иммунокомпетентных клеток, с преимущественным угнетением их количественного состава [2], однако

Таблица 1 / Table 1

### Особенности иммунного статуса работников с метаболическим синдромом, контаминированных бензолом Features of the immune status of workers with metabolic syndrome contaminated with benzene

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения
$CD3^+CD8^+$ -лимфоциты, абс., $10^9/\text{л}$	0,19–0,84	$0,795 \pm 0,156^{**}$	$0,501 \pm 0,121$
$CD3^+CD8^+$ -лимфоциты, отн., %	13–31	$32,90 \pm 4,76^{**}$	$24,76 \pm 5,82$
$CD3^+$ -лимфоциты, абс., $10^9/\text{л}$	0,69–2,0	$1,705 \pm 0,232^{**}$	$1,294 \pm 0,26$
$CD3^+$ -лимфоциты, отн., %	55–74	$70,95 \pm 4,50^{**}$	$61,46 \pm 7,39$
$CD3^+CD95^+$ -лимфоциты, абс., $10^9/\text{л}$	0,63–0,97	$0,455 \pm 0,159^*$	$0,632 \pm 0,124^*$
$CD3^+CD95^+$ -лимфоциты, отн., %	39–49	$20,88 \pm 6,27^*$	$38,88 \pm 8,59^*$
IL-6, пг/мл	0–5	$2,831 \pm 0,631^{**}$	$1,755 \pm 0,376$
Индекс атерогенности, ед	1,98–2,51	$3,184 \pm 0,27^{**}$	$2,505 \pm 0,301$

Примечания: \* — разница достоверна относительно референтного интервала ( $p < 0,05$ ); \*\* — разница достоверна относительно группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Notes: \* — the difference is significant relative to the reference interval ( $p < 0.05$ ); \*\* — the difference is significant relative to the comparison group ( $p < 0.05$ ).

Таблица 2 / Table 2

**Модель аллель-ассоциированной зависимости развития метаболического синдрома**  
**A model of allele-associated dependence of the development of metabolic syndrome**

Ген	Аллели	$\chi^2$	$p$	OR	
				значение	95% CI
FADS2 rs174583	C	4,45	0,04	2,13	1,05–4,33
	T			0,47	0,23–0,95
TP53 rs1042522	C	8,76	0,003	0,30	0,13–0,68
	G			3,30	1,47–7,43

Таблица 3 / Table 3

**Модель генотип-ассоциированной зависимости развития метаболического синдрома**  
**A model of genotype-associated dependence of the development of metabolic syndrome**

Ген	Генотипы	$\chi^2$	$p$	OR	
				значение	95% CI
FADS2 rs174583	C/C	4,50	0,11	2,98	0,94–9,46
	C/T			0,74	0,28–1,98
	T/T			0,38	0,11–1,35
TP53 rs1042522	C/C	8,21	0,02	0,25	0,09–0,70
	C/G			2,16	0,78–6,01
	G/G			6,12	0,72–52,03

при наличии сопутствующей патологии (метаболический синдром), наблюдается увеличение кластеров  $CD3^+$  и  $CD8^+$ -лимфоцитов.

Анализ показателей цитокиновой регуляции позволил установить достоверное повышение экспрессии *IL-6* в 1,6 раза у работников группы наблюдения, относительно группы не контактированных бензолом работников. Известно, что повышение экспрессии *IL-6* характерно для интоксикации бензолом и сопровождается избыточной продукцией свободных радикалов [2]. Также по данным ряда авторов повышенное содержание *IL-6* сопровождается метавоспалением при ожирении и последующей трансформации в сахарный диабет 2 типа [10, 11]. Группа наблюдения достоверно отличалась от группы сравнения повышенными значениями индекса атерогенности.

При изучении полиморфизма кандидатных генов у работников группы наблюдения относительно группы сравнения были установлены аллели: дикий C-аллель гена *FADS2 rs174583* ( $OR=2,13$ ;  $CI: 1,05-4,29$ ,  $p<0,05$ ) (частота C-аллеля выше в группе наблюдения в 1,4 раза), вариантный G-аллель ( $OR=3,30$ ;  $CI: 1,46-7,33$ ,  $p<0,05$ ) гена *TP53 rs1042522* (частота выше в группе наблюдения в 2,3 раза), увеличивающие риск развития патологии эндокринной и сердечно-сосудистой систем и аутоиммунитета (табл. 2, 3). Для генотипа GG ( $OR=6,12$ ;  $CI: 0,72-52,03$ ) не доказана достоверная ассоциация по критерию доверительного интервала, однако не стоит исключать данный

генотип как фактор увеличивающий вероятность развития нежелательного события, так как уровень значимости в модели генотип-ассоциированной зависимости составил  $p<0,05$ , что может быть скорректировано увеличением выборки в других исследованиях.

Ген десатуразы жирных кислот *FADS2* кодирует ферменты, способствующие синтезу длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и омега-6. По литературным данным, изменение активности ферментов, кодируемых кластерами генов *FADS*, могут приводить к развитию таких неинфекционных заболеваний как ожирение, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром [12]. В исследовании роли полиморфизма *rs174583* гена *FADS2* в ассоциации активности десатураз *D5D* и *D6D* с риском развития СД2, установлены более высокие уровни активности *DGLA* и *D6D* у пациентов с СД2, что указывает на сопряженность C-аллеля гена с данными ассоциациями [13]. Бензол, согласно исследованиям авторов, являясь соединением с высоколипофильными свойствами, распределяется в тканях и органах богатых липидами и может участвовать в нарушении липидного обмена, влиять на физиологическую функцию жировой ткани, а также на уровни экспрессии генов, участвующих в передаче сигналов липидного обмена [9].

В литературных источниках отмечается канцерогенное действие бензола на организм, поскольку образующиеся в процессе его метаболизма активные формы кислорода приводят к состоянию окислительного стресса липидов, белков и нуклеиновых кислот [14]. Окисление данных компонентов ведет к нарушению целостности структуры ДНК, способствуя мутагенезу, изменению РНК и трансляции белков. Ген *TP53* — супрессор клеточного роста, кодирует транскрипционный фактор белок *p53* [15]. Экспрессия *TP53* считается универсальной клеточной реакцией на стрессовые факторы, что необходимо для корректировки работы генов, индуцирующих апоптоз, старение и остановку клеточного цикла. Практически во всех видах негативного клеточного роста с разной частотой присутствуют мутации гена *TP53*. При высокой частоте вариантного аллеля гена *TP53* генетические варианты *rs1042522* могут рассматриваться как возможный маркер предрасположенности к клеточной пролиферации с фенотипами онко- и аутоиммунной патологии [16].

Работники нефтехимической отрасли с метаболическим синдромом, контактированные бензолом, характеризуются дисбалансом показателей клеточного звена иммунитета, выраженного изменением содержания ключевых кластерных вариантов лимфоцитов — повышением количества  $CD3^+$  и  $CD8^+$ -лимфоцитов и дефицитом маркера  $CD95^+$ , увеличением продукции цитокинов (*IL-6*). Таким образом, наличие одновременно C-аллеля гена *FADS2 rs174583* ( $OR=2,13$ ;  $CI: 1,05-4,29$ ,  $p<0,05$ ), G-аллеля ( $OR=3,30$ ;  $CI: 1,46-7,33$ ,  $p<0,05$ ) гена *TP53 rs1042522*, а также условий контаминации бензолом способно увеличивать риск развития метаболического синдрома в негативной модификации клинических проявлений с формированием васкулярных нарушений (эссенциальная гипертензия, атеросклероз) у работников сегмента нефтедобычи нефтехимической отрасли.

## Список литературы

1. Трошина Е.А. Иммуноэндокринология — вопросы и вызовы сегодняшнего дня. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66(4): 4–8. <https://doi.org/10.14341/probl12615>
2. 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.
3. Оруджов Р.А., Джафарова Р.Э. Изменение состояния нервной системы и показателей периферической крови на фоне интоксикации бензолом в эксперименте. *Анализ риска здоровью*. 2017; 4: 108–116. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.4.12>
4. Wen H., Yuan L., Wei C., Zhao Y., Qian Y., Ma P., Ding S., Yang X., Wang X. Effects of combined exposure to formaldehyde and benzene on immune cells in the blood and spleen in Balb/c mice. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016; 45: 265–73. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.05.007>
5. Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Маклакова О.А., Палагина Л.Н. Особенности эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях высокого риска ингаляционного воздействия бензола, фенола и без(а)пирена. *Анализ риска здоровью*. 2014; (2): 97–103.
6. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nikonoshina N.A. Conditions of aerogenic exposition to benzol and genetic status as factors of formation of immune profile features in men with vegetative regulation impairments. В сборнике: *20<sup>th</sup> International Multidisciplinary Scientific GeoConference — SGEM 2020. Conference Proceedings*. 2020: 73–80.
7. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nosov A.E., Krivtsov A.V., Dianova D.G., Kazakova O.A., Otavina E.A., Alikina I.N. Analysis of the role of carriership of polymorphic genotypes of ESR1, ENOS, and APOE4 genes in the development of arterial hypertension in men. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 164(6): 753–756.
8. Шарাপова Н.В., Петрова А.А., Карманова Д.С., Красиков С.И. Влияние нетоксических доз бензола на липидный спектр крови в эксперименте. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019; 26(1): 104–107. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16332>
9. Cui Y., Mo Z., Ji P., Zhong J., Li Z., Li D., Qin L., Liao Q., He Z., Guo W., Chen L., Wang Q., Dong G., Chen W., Xiao Y., Xing X. Benzene Exposure Leads to Lipodystrophy and Alters Endocrine Activity In Vivo and In Vitro. *Front. Endocrinol*. 2022; 13: 937281. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937281>
10. Тополянская С.В. (2020). Роль интерлейкина 6 при старении и возрастоассоциированных заболеваниях. *Клиницист*. 2020; 14(3–4): 10–17. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K-633>
11. Гимранова Г.Г., Бакиров А.Б., Масыгутова Л.М. Особенности иммунного статуса у работников нефтедобывающей промышленности. *Acta Biomedical Scientifica*. 2010; 4: 85–90.
12. Khodarahmi M., Javidzade P., Farhangi M.A., Hashemzahi A., Kahroba H. Interplay between fatty acid desaturase2 (FADS2) rs174583 genetic variant and dietary antioxidant capacity: cardio-metabolic risk factors in obese individuals. *BMC Endocr Disord*. 2022; 22(1): 167. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01075-7>
13. Mazoochian L., Mohammad Sadeghi, Hamid Mir, Pourfarzam Morteza. The effect of FADS2 gene rs174583 polymorphism on desaturase activities, fatty acid profile, insulin resistance, biochemical indices, and incidence of type 2 diabetes. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2018; 23(1): 47. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_961\\_17](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_961_17)
14. Amin M.M., Rafiei N., Poursafa P., Ebrahimpour K., Mozafarian N., Shoshtari-Yeganeh B., et al. Association of Benzene Exposure with Insulin Resistance, SOD, and MDA as Markers of Oxidative Stress in Children and Adolescents. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018; 25: 34046–52. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3354-7>
15. Shen M., Lan Q., Zhang L., Chanock S., Li G., Vermeulen R., Rappaport S.M., Guo W., Hayes R.B., Linet M., Yin S., Yeager M., Welch R., Forrest M.S., Rothman N., Smith M.T. Polymorphisms in genes involved in DNA double-strand break repair pathway and susceptibility to benzene-induced hematotoxicity. *Carcinogenesis*. 2006; 27(10): 2083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728435/>
16. Волков А.Н., Падыюкова А.Д., Зинчук П.В., Кутихин А.Г. Полиморфизм гена опухолевого супрессора tp53 среди здоровых доноров и больных раком прямой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 2(162): 45–49. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-45-49>

## References

1. Troshina E.A. Immunoendocrinology — issues and challenges of today. *Probl Endocrinol (Mosk)*. 2020; 66(4): 4–8. <https://doi.org/10.14341/probl12615> (in Russian).
2. Mikhylova 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 (in Russian).
3. Orujov R.A., Dzharafarova R.E. Changes in the nervous system state and peripheral blood parameters under benzene intoxication during an experiment. *Health Risk Analysis*. 2017; 4: 108–116. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.4.12> (in Russian).
4. Wen H., Yuan L., Wei C., Zhao Y., Qian Y., Ma P., Ding S., Yang X., Wang X. Effects of combined exposure to formaldehyde and benzene on immune cells in the blood and spleen in Balb/c mice. *Environ Toxicol. Pharmacol*. 2016; 45: 265–73. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.05.007>
5. Luzhetsky K.P., Ustinova O.Yu., Maklakova O.A., Palagina L.N. Characteristics of endocrine disorders in children, living in conditions of high level risk of inhalation exposure to benzene, phenol, benzo(a)pyrene. *Health Risk Analysis*. 2014; 9(2): 97–103 (in Russian).
6. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nikonoshina N.A. Conditions of aerogenic exposition to benzol and genetic status as factors of formation of immune profile features in men with vegetative regulation impairments. In: *20<sup>th</sup> International Multidisciplinary Scientific GeoConference — SGEM 2020. Conference Proceedings*; 2020: 73–80 (in Russian).
7. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nosov A.E., Krivtsov A.V., Dianova D.G., Kazakova O.A., Otavina E.A., Alikina I.N. Analysis of the role of carriership of polymorphic genotypes of ESR1, ENOS, and APOE4 genes in the development of arterial hypertension in men. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 164 (6): 753–756 (in Russian).
8. Sharapova N.V., Petrova A.A., Karmanova D.S., Krasikov S.I. The effect of non-toxic doses of benzene on blood lipid profile in the experiment. *Journal of new medical technologies*. 2019; 26(1): 104–107. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16332> (in Russian).
9. Cui Y., Mo Z., Ji P., Zhong J., Li Z., Li D., Qin L., Liao Q., He Z., Guo W., Chen L., Wang Q., Dong G., Chen W., Xiao Y., Xing X. Benzene Exposure Leads to Lipodystrophy and Alters Endocrine Activity In Vivo and In Vitro. *Front. Endocrinol*. 2022; 13: 937281. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937281>
10. Topolyanskaya S.V. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *The clinician*. 2020; 14(3–4): 10–17. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K-633> (in Russian).
11. Gimranova G.G., Bakirov A.B., Masyagutova L.M. The immune status specificities in petrochemical workers. *Acta Biomedical Scientifica*. 2010; 4: 85–90 (in Russian).

12. Khodarahmi M., Javidzade P., Farhangi M.A., Hashemzahi A., Kahroba H. Interplay between fatty acid desaturase2 (FADS2) rs174583 genetic variant and dietary antioxidant capacity: cardio-metabolic risk factors in obese individuals. *BMC Endocr. Disord.* 2022; 22(1): 167. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01075-7>
13. Mazoochian L., Mohammad S., Hamid M., Pourfarzam M. The effect of FADS2 gene rs174583 polymorphism on desaturase activities, fatty acid profile, insulin resistance, biochemical indices, and incidence of type 2 diabetes. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2018; 23(1): 47. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_961\\_17](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_961_17)
14. Amin M.M., Rafiei N., Poursafa P., Ebrahimpour K., Mozafarian N., Shoshtari-Yeganeh B. et al. Association of Benzene Exposure with Insulin Resistance, SOD, and MDA as Markers of Oxidative Stress in Children and Adolescents. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2018; 25: 34046–52. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3354-7>
15. Shen M., Lan Q., Zhang L., Chanock S., Li G., Vermeulen R., Rappaport S.M., Guo W., Hayes R.B., Linet M., Yin S., Yeager M., Welch R., Forrest M.S., Rothman N., Smith M.T. Polymorphisms in genes involved in DNA double-strand break repair pathway and susceptibility to benzene-induced hematotoxicity. *Carcinogenesis.* 2006; 27(10): 2083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728435/>
16. Volkov A.N., Padukova A.D., Zinchuk P.V., Kutikhin A.G. Polymorphism of tumor suppressor gene tp53 among healthy donors and patients with rectal cancer. *Clinical gastroenterology.* 2019; 2(162): 45–49. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-45-49> (in Russian).