

EDN: <https://elibrary.ru/jpzqux>

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-328-333>

УДК 613.6:502.3:616.097

© Коллектив авторов, 2024

Старкова К.Г., Долгих О.В., Казакова О.А.

Особенности полиморфизма генов *ADRB2 Arg16Gly* и *HTR2A (rs7997012)* у работающих на сильвинитовой обогатительной фабрике

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

Роспотребнадзора, ул. Монастырская, 82, Пермь, 614045

Введение. Исследование механизмов формирования патологических изменений состояния здоровья трудоспособного населения в условиях воздействия вредных производственных факторов с выделением потенциальных групп риска, основанном на индивидуальной генетической вариабельности и регуляторных маркерах, необходимо для решения задач мониторинга и профилактики профессиональной заболеваемости.

Цель исследования — выявить особенности полиморфизма генов *ADRB2 Arg16Gly* и *HTR2A (rs7997012)* и связь генотипов генов-кандидатов с экспрессией адреналина и серотонина у работников сильвинитовой обогатительной фабрики. **Материалы и методы.** Обследованы 68 работников, условия труда которых определяются повышенной концентрацией пыли калия хлорида, тяжестью трудового процесса, присутствием в воздухе рабочей зоны предельных углеводородов. Группу сравнения составили 61 человек, работники административно-управленческого аппарата. Присутствие загрязнителей в биосредах исследовали методом газовой хроматографии. Специфическую сенсибилизацию к химическим факторам оценивали по уровню специфических антител с помощью алергосорбентного тестирования. Уровни адреналина и серотонина исследовали методом иммуноферментного анализа. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Выявлен избыточный уровень содержания в биосредах гексана, ассоциированный с высоким уровнем сенсибилизации к гексану по критерию IgG (в 6,3 раза относительно группы сравнения). Генетический анализ позволил установить достоверно повышенную частоту гомозиготного генотипа *GG ADRB2 Arg16Gly* адреналинового рецептора для обследованной группы работающих ($OR=2,78$; $95\% CI=1,20-6,45$) относительно группы сравнения (в 2,2 раза). Анализ содержания адреналина позволил выявить достоверное снижение его концентрации, ассоциированное с гомозиготным генотипом *GG ADRB2 Arg16Gly* у обследованных работающих, в 2,2 раза. Отмечены достоверные межгрупповые различия частоты полиморфизма гена серотонинового рецептора *HTR2A (rs7997012)* с повышенной распространенностью генотипа *AA* в 1,8 раза ($OR=2,64$; $95\% CI=1,02-6,84$). Выявленная генетическая вариабельность сочеталась с уменьшением уровня серотонина в группе наблюдения в 1,6 раза в *AG* и *GG* вариации генотипов *HTR2A (rs7997012)*. **Заключение.** Полиморфные варианты генов *ADRB2 Arg16Gly* и *HTR2A (rs7997012)* выступают маркерами чувствительности обследованной группы, ассоциированными с изменением регуляторных факторов адреналина и серотонина, и могут использоваться в качестве индикаторных показателей ранней диагностики патологических тенденций у работающих в условиях избыточной производственной контаминации гексаном.

Этика. Все обследованные работающие подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.) и одобрено Этическим комитетом ФБУН «Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Ключевые слова: производственное воздействие; маркеры сенсибилизации; ген *ADRB2*; ген *HTR2A*; адреналин; серотонин

Для цитирования: Старкова К.Г., Долгих О.В., Казакова О.А. Особенности полиморфизма генов *ADRB2 Arg16Gly* и *HTR2A (rs7997012)* у работающих на сильвинитовой обогатительной фабрике. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(5): 328–333. <https://elibrary.ru/jpzqux> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-328-333>

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Участие авторов:

Старкова К.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка;

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

Казакова О.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка.

Все авторы — утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 28.11.2023 / Дата принятия к печати: 20.05.2024 / Дата публикации: 20.06.2024

Ksenia G. Starkova, Oleg V. Dolgikh, Olga A. Kazakova

Features of the polymorphism of the *ADRB2 Arg16Gly* and *HTR2A (rs7997012)* genes in workers at the sylvinitite concentrating factory

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82, Monastyrskaya St., Perm, 614045

Introduction. The study of the mechanisms of formation of pathological changes in the health status of the able-bodied population under the influence of harmful industrial factors with the identification of potential risk groups based on individual genetic variability and regulatory markers is necessary to solve the tasks of monitoring and prevention of occupational morbidity.

The study aims to identify the features of polymorphism of the *ADRB2 Arg16Gly* and *HTR2A (rs7997012)* genes and the relationship of candidate gene genotypes with the expression of adrenaline and serotonin in workers of the sylvinitite concentrating factory.

Materials and methods. Scientists examined 68 workers whose working conditions were determined by the increased concentration of potassium chloride dust, the severity of the labor process and the presence of extreme hydrocarbons in the air of the working area. The comparison group consisted of 61 people, employees of the administrative and managerial staff. The authors investigated the presence of contaminants in biological media by gas chromatography. They assessed specific sensitization to chemical factors by the level of specific antibodies by testing for allergosorbents. The scientists studied the levels of adrenaline and serotonin using enzyme immunoassay. The authors also performed genotyping by polymerase chain reaction in real time.

Results. There was an excessive level of hexane content in biological media associated with a high level of sensitization to hexane according to the IgG criterion (6.3 times compared with the comparison group). Genetic analysis allowed us to establish a significantly increased incidence of the homozygous genotype GG ADRB2 Arg16Gly adrenal receptor in the examined group of workers (OR=2.78; 95% CI=1.20–6.45) compared with the comparison group (2.2 times). The analysis of the adrenaline content revealed a significant decrease in its concentration associated with the homozygous genotype GG ADRB2 Arg16Gly in the examined workers by 2.2 times. There are significant intergroup differences in the frequency of polymorphism of the serotonin receptor HTR2A gene (*rs7997012*) with an increase in the prevalence of the AA genotype by 1.8 times (OR=2.64; 95% CI=1.02–6.84). The revealed genetic variability was combined with a 1.6-fold decrease in serotonin levels in the observation group with variations of AG and GG genotypes HTR2A (*rs7997012*).

Conclusion. Polymorphic variants of the ADRB2 Arg16Gly and HTR2A (*rs7997012*) genes act as markers of sensitivity of the examined group associated with changes in the regulatory factors of adrenaline and serotonin, and can be used as indicators of early diagnosis of pathological tendencies in workers under conditions of excessive industrial contamination with hexane.

Ethics. All surveyed employees signed a voluntary informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association (revised 2013) and approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Public Health Risk Management".

Keywords: industrial exposure; markers of sensitization; ADRB2 gene; HTR2A gene; adrenaline; serotonin

For citation: Starkova K.G., Dolgikh O.V., Kazakova O.A. Features of the polymorphism of the ADRB2 Arg16Gly and HTR2A (*rs7997012*) genes in workers at the sylvinitic concentrating factory. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(5): 328–333. <https://elibrary.ru/jpzqux> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-328-333> (in Russian)

For correspondence: Oleg Vladimirovich Dolgikh, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Contribution:

Starkova K.G. — the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text, statistical processing;

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

Kazakova O.A. — collection and processing of material, statistical processing.

All authors — approve the final version of the article.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 28.11.2023 / Accepted: 20.05.2024 / Published: 20.06.2024

Введение. Высокий уровень профессиональной заболеваемости трудоспособного населения определяет необходимость разработки научно обоснованных лечебно-профилактических мероприятий на основе исследования патогенетических закономерностей формирования производственно обусловленных нарушений состояния здоровья, выявления маркерных показателей негативных адаптационных изменений, учитывающих индивидуальную генетическую вариабельность и реализацию фенотипических проявлений в условиях промышленного воздействия [1–4].

Связь сердечно-сосудистых заболеваний с качеством среды обитания, в том числе на производстве, активно обсуждается, при этом сохраняет актуальность проблема изучения механизмов реализации патологических нарушений, ассоциированных со спецификой промышленных факторов и условий труда, которые способны потенцировать развитие кардиоваскулярных нарушений у работающих [5–7].

Цель исследования — выявить особенности полиморфизма генов ADRB2 Arg16Gly и HTR2A (*rs7997012*) и связь генотипов генов-кандидатов с экспрессией адреналина и серотонина у работающих сальвинитовой обогатительной фабрики.

Материалы и методы. Выполнено обследование работающих сальвинитовой обогатительной фабрики предприятия по добыче калийной руды, группу наблюдения составили 68 человека, занятых на рабочих местах аппаратов дозирования, сушки, приготовления химических реактивов, машиниста конвейера, флотатора, цен-

трифуговщика, средний возраст $43,04 \pm 1,354$ года. Группу сравнения составил 61 человек — работники административно-управленческого аппарата, трудящиеся вне вредных производственных факторов, средний возраст $44,61 \pm 1,23$ года. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, стажу, образу жизни ($p > 0,05$).

Выявление уровня сенсibilизации к производственному воздействию работающего контингента проводили на основе определения содержания химических контаминантов в биосердах и маркеров сенсibilизации по содержанию специфических антител. Углеводороды гексан и гептан в моче выявляли методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл 5000» (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Исследования проводили в соответствии со стандартами организации и методическими указаниями.

Выявление специфических антител к химическим контаминантам определяли по методике аллергосорбентного тестирования, метод с ферментной меткой, исследовали специфические антитела IgG к гексану.

Уровни адреналина и серотонина исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем в соответствии с методиками производителя (IBL, DRG, Германия) на анализаторе «Elx808IU» (BioTek, США). Все проведенные исследования осуществлялись в аккредитованных лабораториях по стандартным методикам на сертифицированном оборудовании.

Анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения «Statistica 6.0» (Statsoft, США).

Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$) или количества (%). В случае отсутствия нормального распределения использовали нормализующую $\log$ -трансформацию. Достоверность различий оценивали при сравнении межгрупповых средних значений по t -критерию Стьюдента, различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Биоматериал для генетического анализа выделяли со слизистой оболочки ротовой полости, ДНК получали сорбентным методом путём разрушения клеток. Полиморфизм бета-2-адренорецептора *ADRB2 Arg16Gly (rs1042713)* и 5-HT_{2A}-рецептора серотонина *HTR2A A/G (rs7997012)* генотипировали с использованием наборов «SNP-скрин» (Синтол, Россия). Генотипы определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на термоциклере *CFX96 (Bio-Rad, США)*. Полученные данные обрабатывали с помощью программы «Ген Эксперт» с расчётом частот генотипов по равновесию Харди-Вайнберга на основе диагностики однонуклеотидных полиморфизмов (*SNP*). Достоверность различий в распределении частот генотипов и аллелей изучаемых признаков между группами определяли по критерию хи-квадрат (χ^2), использовали мультипликативную и общую или аддитивную модели наследования, данные по частотам генотипов и аллелей анализировали с расчётом отношения шансов *OR (odds ratio)* и 95% доверительного интервала (*95% CI*). Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Условия труда обследованных работающих соответствуют классу 3.1-3.2 согласно Руководству Р 2.2.2006-05 и определяются эквивалентным уровнем шума 82,9–94,4 дБА, повышенной концентрацией пыли калия хлорида 5,5–8,0 мкг/м³, тяжестью трудового процесса, присутствием в воздухе рабочей зоны химических факторов (предельные углеводороды), концентрации которых не превышали гигиенических нормативов.

Результаты химико-аналитического исследования показали присутствие приоритетных химических загрязнителей в биосредах обследованных (*табл. 1*). Так, у 37,7% обследованных отмечен повышенный уровень гептана в моче относительно группы сравнения, а содержание гексана превышало аналогичный уровень в группе сравнения в 3,3 раза ($p = 0,000$).

Показано возрастание специфической сенсибилизации к производственным факторам относительно значений в группе сравнения по содержанию специфических антител IgG к гексану в 6,3 раза ($p = 0,000$) с превышением референтного уровня по данному показателю у 29,4% обследованных (референтный уровень $< 0,1$ усл. ед.; $p = 0,000$ по кратностям превышения нормы).

Генетический анализ показал особенности соотношения частот генотипов и аллелей у обследованных работающих сильвинитовой обогатительной фабрики (*табл. 2*), которые соответствовали равновесию Харди-Вайнберга. Достоверные межгрупповые различия выявлены по распространённости генотипов полиморфизма *ADRB2*

Таблица 1 / Table 1

Содержание загрязнителей в биосредах и маркеры специфической чувствительности у обследованных работающих

The content of contaminants in biological media and markers of sensitization in the surveyed workers

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	<i>p</i>
Гексан (моча), мкг/см ³	0,00774±0,00216	0,00238±0,00068	0,000
Гептан (моча), мкг/см ³	0,0119±0,00256	0,00916±0,00343	0,219
IgG специфический к гексану, усл. ед.	0,094±0,038	0,015±0,015	0,000

Примечание: *p* — уровень значимости различий группы наблюдения относительно группы сравнения.
Note: *p* — level of significance between observation group relative to the comparison group.

Таблица 2 / Table 2

Особенности генетического полиморфизма у работников сильвинитовой обогатительной фабрики

Features of genetic polymorphism in workers of the sylvinitic processing plant

Генотип, аллель	Группа наблюдений, %	Группа сравнения, (%)	χ^2	p	OR (95% CI)
ADRB2 Arg16Gly (rs1042713)					
AA	26,5	23,0	7,83	0,02	1,21 (0,54–2,70)
AG	38,2	60,7			0,40 (0,20–0,82)
GG	35,3	16,4			2,78 (1,20–6,45)
A	45,6	53,3	1,52	0,22	0,73 (0,45–1,20)
G	54,4	46,7			1,36 (0,83–2,22)
HTR2A A/G (rs7997012)					
AA	50,0	27,5	4,53	0,03	2,64 (1,02–6,84)
AG	33,3	40,0			0,75 (0,29–1,92)
GG	16,7	32,5			0,42 (0,14–1,25)
A	66,7	47,5	5,67	0,02	2,21 (1,15–4,27)
G	33,3	52,5			0,45 (0,23–0,87)

Примечание: *p* — уровень значимости различий группы наблюдения с группой сравнения.
Note: *p* — level of significance between observation group and indicators of comparison group.

Arg16Gly с возрастанием частоты гомозиготного генотипа *GG* в 2,2 раза ($p=0,02$) относительно группы сравнения, при этом вариантный генотип *GG* определяется фактором чувствительности для обследованной группы работающих ($OR=2,78$; 95% $CI=1,20-6,45$).

Отмечены достоверные межгрупповые различия частоты полиморфизма гена *HTR2A A/G (rs7997012)*, выявленные в повышенной распространённости аллеля *A* в 1,4 раза ($p=0,02$) относительно группы сравнения, за счёт избыточной частоты гомозиготного генотипа *AA* в 1,8 раза ($p=0,03$). Носительство гомозиготного генотипа *AA* гена *HTR2A A/G (rs7997012)* может рассматриваться значимым фактором снижения нейрорегуляторного защитного механизма стрессоустойчивости в группе обследованных работающих в условиях воздействия вредных факторов производства ($OR=2,64$; CI 95%=1,02–6,84).

Исследование регуляторных показателей, функционально ассоциированных с выявленными генетическими полиморфизмами (табл. 3), показало пониженный уровень серотонина в группе наблюдения в 1,6 раза относительно значений группы сравнения ($p=0,000$). Использование логистического анализа позволило установить достоверное ($p<0,05$) понижение содержания серотонина при увеличении концентрации гексана в моче ($R^2=0,23$ при $p<0,05$). При этом наблюдающиеся изменения реализуются через снижение концентрации серотонина у носителей *AG* и *GG* генотипов *HTR2A (rs7997012)* (табл. 4), уровни которого отличались в 1,4 раза от средних показателей в группе работающих с *AA* генотипом по данному полиморфизму ($p=0,020$).

Содержание адреналина в группе наблюдения статистически значимо не отличалось от его значений в группе

сравнения, однако анализ распределения показателя в зависимости от носительства вариантных аллелей в группе наблюдения показал достоверное снижение адреналина (табл. 5), ассоциированное с гомозиготным генотипом *GG* у обследованных работающих в 2,2 раза ($p=0,013$).

Обсуждение. Полученные результаты показывают высокий уровень специфической чувствительности к химическим факторам производственной среды в группе наблюдения, что указывает на значительную степень напряжения адаптационных механизмов в условиях воздействия вредных специфических производственных факторов на работающих сильвинитовой обогатительной фабрики. Учитывая достоверное изменение генетической вариабельности по генам рецепторов медиаторов симпатической вегетативной регуляции функций сердечно-сосудистой системы, нарушения которой в группе наблюдения могут лежать в основе формирования производственно обусловленной патологии, совокупность рассмотренных показателей может использоваться в качестве маркеров чувствительности риска нарушений здоровья обследованных работников [8–10].

Роль полиморфных вариантов бета-2-адренорецептора *ADRB2 Arg16Gly* в развитии сердечно-сосудистых нарушений связана с регуляцией вазодилатации через медленные кальциевые каналы *L*-типа и определяется снижением чувствительности рецептора к агонистам и эффективностью передачи сигнала, опосредуемого катехоламинами, поскольку затрагивает структурную конформацию белка [11–13]. Присутствие вариантного генотипа в сочетании с изменением уровня адреналина указывает на негативные функциональные изменения и создаёт патологические предпосылки формирования васкулярных нарушений в обследованной группе работающих [14, 15].

Таблица 3 / Table 3

Особенности регуляторных показателей у работников сильвинитовой обогатительной фабрики Changes in regulatory indicators in workers of the sylvinite processing plant

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	<i>p</i>
Адреналин, пг/см ³	44,17±14,18	35,76±11,82	0,317
Серотонин, нг/см ³	196,83±25,64	314,93±44,13	0,000

Примечание: *p* — уровень значимости различий группы наблюдения относительно группы сравнения.

Note: *p* — level of significance between observation group relative to the comparison group.

Таблица 4 / Table 4

Изменение уровня серотонина у работающих группы наблюдения, ассоциированное с полиморфизмом гена *HTR2A A/G (rs7997012)*

Changes in serotonin level in workers in the observation group associated with *HTR2A A/G (rs7997012)* gene polymorphism

Показатель	Генотип		<i>p</i>
	<i>AA</i>	<i>AG+GG</i>	
Серотонин, нг/см ³	238,27±28,643	175,71±14,530	0,020

Примечание: *p* — уровень значимости межгрупповых различий по генотипам.

Note: *p* — level of significance of intergroup differences by genotypes.

Таблица 5 / Table 5

Изменение уровня адреналина у работающих группы наблюдения, ассоциированное с полиморфизмом гена *ADRB2 Arg16Gly (rs1042713)*

Changes in the level of adrenaline in workers in the observation group associated with *ADRB2 Arg16Gly (rs1042713)* gene polymorphism

Показатель	Генотип		<i>p</i>
	<i>AA+AG</i>	<i>GG</i>	
Адреналин, пг/см ³	54,15±8,751	24,21±7,031	0,013

Примечание: *p* — уровень значимости межгрупповых различий по генотипам.

Note: *p* — level of significance of intergroup differences by genotypes.

Генетические полиморфизмы рецептора серотонина *HTR2A* также рассматривают в качестве потенциальных маркеров, ассоциированных с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний, и носительство варианта *rs7997012* может способствовать формированию негативных тенденций посредством изменения эффективности трансдукции сигнала через белок-транспортёр серотонина 5-HTT и регуляцию сосудистого тонуса [16, 17]. При нарушении функции эндотелия серотонин оказывает преимущественно вазоспастические эффекты через активацию 5-HT_{2A}-рецепторов [18–20], поэтому важное значение приобретает выявление дисбаланса уровня серотонина, ассоциированного с генетической вариабельностью *HTR2A*, учитывая тропность воздействия вредных про-

изводственных факторов, прежде всего предельных углеводородов, на состояние здоровья работающих сильвинитовой обогатительной фабрики.

Заключение. Результаты выполненного обследования работников сильвинитовой обогатительной фабрики позволили установить, что полиморфные варианты генов *ADRB2 Arg16Gly* и *HTR2A (rs7997012)*, ассоциированная с ними изменённая экспрессия адреналина и серотонина, а также гиперпродукция IgG к гексану могут быть использованы в качестве индикаторных показателей для решения задач мониторинга и профилактики заболеваемости вегетативной нервной системы и риска формирования гипертонической болезни у работающих в условиях обогатительной фабрики производства сильвинита.

Список литературы

- Измеров Н.Ф. Современные проблемы медицины труда России. *Медицина труда и экология человека*. 2015; 2: 5–12.
- Устинова О.Ю., Зайцева Н.В., Власова Е.М., Костарев В.Г. Корпоративные программы профилактики нарушения здоровья у работников вредных предприятий как инструмент управления профессиональным риском. *Анализ риска здоровью*. 2020; 2: 72–82. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.08>
- Зайцева Н.В., Землянова М.А., Чашин В.П., Гудков А.Б. Научные принципы применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях (обзор литературы). *Экология человека*. 2019; 9: 4–14.
- Шилов В.В., Маркова О.А., Кузнецов А.В. Биомониторинг воздействия вредных химических веществ на основе современных биомаркеров. Обзор литературы. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(6): 591–96. <https://elibrary.ru/qlaqms>
- Hadley M.B., Baumgartner J., Vedanthan R. Developing a clinical approach to mitigating risks of air pollution and protecting cardiovascular health. *Circulation*. 2018; 137(7): 725–742. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030377>
- Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., Шляпников Д.М., Лебедева Т.М. Биомаркеры производственно обусловленной эндотелиальной дисфункции у работников рудообогащающих производств в условиях длительной экспозиции шума. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(1): 56–62. <https://elibrary.ru/ygfbkd>
- Серебряков П.В., Нененко О.И., Федина И.Н., Рахимзянов А.Р. Адаптационный потенциал кардиореспираторной системы при пылевой патологии. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; 3: 1–6.
- Долгих О.В., Кривцов А.В., Горшкова К.Г., Ланин Д.В., Бубнова О.А., Дианова Д.Г., Лыхина Т.С., Вдовина Н.А. Генетические и иммунологические маркеры чувствительности и эффекта у работников калийного производства в условиях комбинированного воздействия факторов риска. *Анализ риска здоровью*. 2014; 3: 74–9.
- Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Вариабельность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(1): 45–48. <https://elibrary.ru/vosqgn>
- Долгих О.В., Кривцов А.В., Старкова К.Г., Ланин Д.В., Бубнова О.А., Дианова Д.Г., Отавина Е.А., Аликина И.Н. Особенности генетических и иммунологических показателей у работающих в условиях непрерывного производственного цикла. *Вестник Пермского университета. Серия: Биология*. 2017; 2: 210–15.
- Yan L., Wang H., Liu P., Wang M., Chen J., Zhao X. Association between the A46G polymorphism (*rs1042713*) in the beta2-adrenergic receptor gene and essential hypertension susceptibility in the Chinese population: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(46): e23164. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023164>
- Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Имаева Э.Б., Мирсаева Г.Х., Мустафина О.Е. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2015; 21(3): 259–66. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266>
- Mitra S.R., Tan P.Y., Amini F. Association of *ADRB2 rs1042713* with obesity and obesity-related phenotypes and its interaction with dietary fat in modulating glycaemic indices in Malaysian adults. *J. Nutr. Metab.* 2019; 2019: 8718795. <https://doi.org/10.1155/2019/8718795>
- Li Y., Yuan H., Sun L., Zhou Q., Yang F., Yang Z., Liu D. β 2-Adrenergic receptor gene polymorphisms are associated with cardiovascular events but not all-cause mortality in coronary artery disease patients: a meta-analysis of prospective studies. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2019; 23(2): 124–37. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0153>
- Шалыгин А. Современные представления о механизмах регуляции артериального давления. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2015; 2: 109–16.
- Laje G., Cannon D.M., Allen A.S., Klaver J.M., Peck S.A., Liu X. et al. Genetic variation in *HTR2A* influences serotonin transporter binding potential as measured using PET and [¹¹C]DASB. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010; 13(6): 715–24. <https://doi.org/10.1017/S1461145709991027>
- Choi J.R., Jeon M., Koh S.B. Association between serotonin 2A receptor (*HTR2A*) genetic variations and risk of hypertension in a community-based cohort study. *BMC Med. Genet.* 2020; 21(1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0927-3>
- Ayme-Dietrich E., Aubertin-Kirch G., Maroteaux L., Monassier L.A. Cardiovascular remodeling and the peripheral serotonergic system. *Cardiovasc. Dis.* 2017; 110(1): 51–9. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.08.002>
- Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Афлятумова Г.Н. Роль серотонинергической системы в развитии заболеваний сердца и сосудов у детей. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(4): 665–669.
- Надеев А.Д., Жарких И.Л., Авдонин П.В., Гончаров Н.В. Серотонин и рецепторы серотонина в клетках сердечно-сосудистой системы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014; 77(5): 32–37. <https://elibrary.ru/svqfdd>

References

1. Izmerov N.F. Modern problems of occupational medicine in Russia. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; 2: 5–12 (in Russian).
2. Ustinova O.Yu., Zaitseva N.V., Vlasova E.M., Kostarev V.G. Corporate programs for preventing health disorders among workers employed at adverse productions as a tool for occupational risk management. *Analiz riska zdorov'yu*. 2020; 2: 72–82. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.08> (in Russian).
3. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Chashchin V.P., Gudkov A.B. Scientific principles of use of biomarkers in medico-ecological studies (review). *Ekologiya cheloveka*. 2019; 9: 4–14 (in Russian).
4. Shilov V.V., Markova O.L., Kuznetsov A.V. Biomonitoring of influence of harmful chemicals on the basis of the modern biomarkers. Literature review. *Gigiena i Sanitaria*. 2019; 98(6): 591–96. <https://elibrary.ru/qlaqms> (in Russian).
5. Hadley M.B., Baumgartner J., Vedanthan R. Developing a clinical approach to mitigating risks of air pollution and protecting cardiovascular health. *Circulation*. 2018; 137(7): 725–742. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030377>
6. Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Kirianov D.A., Shlyapnikov D.M., Lebedeva T.M. Biomarkers of work-related endothelial dysfunction in employees of ore-dressing production occupied in conditions of long-term noise exposure. *Gigiena i Sanitaria*. 2017; 96(1): 56–62. <https://elibrary.ru/ygfbkd> (in Russian).
7. Serevryakov P.V., Nenenko O.I., Fedina I.N., Rakhimzyanov A.R. Adaptation potential of cardiorespiratory system in dust diseases. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; 3: 1–6 (in Russian).
8. Dolgikh O.V., Kryvtsov A.V., Gorshkova K.G., Lanin D.V., Bubnova O.A., Dianova D.G., Lykhina T.S., Vdovina N.A. Genetic and immunological markers of sensitivity and effect in potash production workers in the terms of combined risk factors' impact. *Analiz riska zdorov'yu*. 2014; 3: 74–9 (in Russian).
9. Dolgikh O.V., Starkova K.G., Kryvtsov A.V., Bubnova O.A. Variability of immunoregulatory and genetic markers in conditions of the combined effects of industrial environmental factors. *Gigiena i Sanitaria*. 2016; 95(1): 45–8. <https://elibrary.ru/vosqrn> (in Russian).
10. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Starkova K.G., Lanin D.V., Bubnova O.A., Dianova D.G., Otavina E.A., Alikina I.N. Features of genetic and immunological parameters in the workers of continuous production cycle. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya*. 2017; 2: 210–15 (in Russian).
11. Yan L., Wang H., Liu P., Wang M., Chen J., Zhao X. Association between the A46G polymorphism (*rs1042713*) in the beta2-adrenergic receptor gene and essential hypertension susceptibility in the Chinese population: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(46): e23164. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023164>
12. Timasheva Y.R., Nasibullin T.R., Imaeva E.B., Mirsaeva G.Kh., Mustafina O.E. Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and the risk of essential hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2015; 21(3): 259–66. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266> (in Russian).
13. Mitra S.R., Tan P.Y., Amini F. Association of ADRB2 *rs1042713* with obesity and obesity-related phenotypes and its interaction with dietary fat in modulating glycaemic indices in Malaysian adults. *J. Nutr. Metab.* 2019; 2019: 8718795. <https://doi.org/10.1155/2019/8718795>
14. Li Y., Yuan H., Sun L., Zhou Q., Yang F., Yang Z., Liu D. β 2-Adrenergic receptor gene polymorphisms are associated with cardiovascular events but not all-cause mortality in coronary artery disease patients: a meta-analysis of prospective studies. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2019; 23(2): 124–37. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0153>
15. Shalygin L.D. Modern views on the mechanisms of blood pressure regulation. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2015; 2: 109–16 (in Russian).
16. Laje G., Cannon D.M., Allen A.S., Klaver J.M., Peck S.A., Liu X. et al. Genetic variation in HTR2A influences serotonin transporter binding potential as measured using PET and [¹¹C]DASB. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010; 13(6): 715–24. <https://doi.org/10.1017/S1461145709991027>
17. Choi J.R., Jeon M., Koh S.B. Association between serotonin 2A receptor (HTR2A) genetic variations and risk of hypertension in a community-based cohort study. *BMC Med. Genet.* 2020; 21(1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0927-3>
18. Ayme-Dietrich E., Aubertin-Kirch G., Maroteaux L., Monassier L.A. Cardiovascular remodeling and the peripheral serotonergic system. *Cardiovasc. Dis.* 2017; 110(1): 51–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacvd.2016.08.002>
19. Sadykova D.I., Nigmatullina R.R., Aflyatunova G.N. The role of serotonergic system in cardiovascular diseases development in children. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 96(4): 665–9 (in Russian).
20. Nadeev A.D., Zharkikh I.L., Avdonin P.V., Goncharov N.V. Serotonin and its receptors in the cardiovascular system. *Eksp. Klin. Farmakol.* 2014; 77(5): 32–7. <https://elibrary.ru/svvqfd> (in Russian).

Информация об авторах:

Старкова Ксения Геннадьевна — заведующий лабораторией иммунологии и аллергологии, канд. биол. наук.
E-mail: skg@fcrisk.ru

Долгих Олег Владимирович — заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики, д-р мед. наук, проф.
E-mail: oleg@fcrisk.ru

Казакова Ольга Алексеевна — младший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики.
E-mail: chakina2011@yandex.ru

Information about the authors:

Ksenia G. Starkova — Head of the Laboratory of Immunology and Allergology, Cand. of Sci. (Biol.).
E-mail: skg@fcrisk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5162-9234>

Oleg V. Dolgikh — Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Dr. of Sci. (Med.), Professor.
E-mail: oleg@fcrisk.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>

Olga A. Kazakova — Junior Researcher, Laboratory of Immunogenetics.
E-mail: chakina2011@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>