

EDN: <https://elibrary.ru/kbrbfff>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-7-447-452>

УДК 613.6.02

© Коллектив авторов, 2024

Долгих О.В.¹, Зайцева Н.В.¹, Летюшев А.Н.^{2,3}, Челакова Ю.А.¹**Особенности полиморфизма гена *VEGfа G634C* и экспрессии рецептора васкулоэндотелиального фактора роста (*CD304⁺*) как факторов риска нарушений ангиогенеза у работающих в условиях воздействия редкоземельных элементов**¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, Пермь, 614045;²Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Вадковский переулок, 18, Москва, 127994;³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993**Введение.** Сохранение и укрепление здоровья работающего населения России является приоритетной задачей медицины труда.**Цель исследования** — изучение особенностей полиморфизма гена *VEGfа G634C* и экспрессии рецептора васкулоэндотелиального фактора роста (*CD304⁺*) как факторов риска нарушений ангиогенеза у работающих в условиях воздействия редкоземельных элементов.**Материалы и методы.** В группу наблюдения вошли 46 человек — работников предприятия цветной металлургии, подверженных воздействию вредных химических производственных факторов — лантаноидов (класс условий труда 3.1). В группу сравнения вошли 64 человека, не контактирующие с вредными производственными факторами (административные работники). В работе применялись иммунологические методы аллелосорбентного теста с ферментной меткой, мембранной иммунофлюоресценции на проточном цитометре, иммуноферментного анализа. Для статистической обработки результатов исследования использованы следующие критерии: *t*-критерий Стьюдента, *U*-критерий Манна-Уитни, коэффициент детерминации (R^2), показатель относительного риска (*RR*), отношение шансов (*OR*) и 95%-й доверительный интервал (*CI*). Достоверность различий считали значимой при $p < 0,05$.**Результаты.** В группе наблюдения установлены: избыточная экспрессия IgG специфического к лантаноидам при увеличении концентрации иттрия и церия в крови ($R^2=0,44$ при $p < 0,05$; $OR=2,05$; 95% $CI=1,03-5,05$) ($RR=1,32$; 95% $CI=1,17-6,75$); повышенный уровень экспрессии по отношению к группе сравнения рецептора семафорина нейропиплина-1 *CD304⁺*, который одновременно является рецептором васкулоэндотелиального фактора роста (*VEGF*), ассоциированный с увеличением концентрации неодиима в крови ($R^2=0,94$ при $p < 0,05$; $OR=1,27$; 95% $CI=1,06-3,84$; $RR=1,22$; 95% $CI=1,09-4,24$). По результатам оценки частотности аллелей и генотипов гена васкулоэндотелиального фактора роста *VEGfа G634C* (*rs2010963*), контролирующего эффекты врожденного иммунного ответа (дендритные клетки), установлен достоверно повышенный по отношению к административным работникам уровень экспрессии аллеля G (в 1,4 раза), при этом минорный генотип CC полностью отсутствовал.**Ограничения исследования.** Ограничения данного исследования заключались в ограниченном объеме выборки и количестве источников литературы по изучаемому вопросу.**Заключение.** У работающих в условиях воздействия вредных химических факторов — лантаноидов (класс вредности 3.1) — установлены особенности экспрессии гена и рецептора *VEGF*: гиперэкспрессия кластера *CD304⁺*-лимфоцитов ($RR=1,22$; 95% $CI=1,09-4,24$), повышенная частотность G аллеля гена *VEGfа G634C* ($OR=2,87$; $CI=1,16-7,07$; $RR=1,64$ (1,03–2,38); $p < 0,005$), а также повышение концентрации IgG, специфического к лантаноидам ($OR=2,05$; 95% $CI=1,03-5,05$), что формирует риск развития сопряженных с контаминацией биосред редкоземельными элементами иммуноассоциированных нарушений ангиогенеза.**Ключевые слова:** работники; цветная металлургия; лантаноиды; иммунная регуляция; сенсibilизация; производственно обусловленные заболевания**Этика.** Работа выполнялась в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Протокол и дизайн исследования одобрены локальным комитетом ФБУН «Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 13.07.2023 г., протокол № 14.**Для цитирования:** Долгих О.В., Зайцева Н.В., Летюшев А.Н., Челакова Ю.А. Особенности полиморфизма гена *VEGfа G634C* и экспрессии рецептора васкулоэндотелиального фактора роста (*CD304⁺*) как факторов риска нарушений ангиогенеза у работающих в условиях воздействия редкоземельных элементов. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(7): 447–452. <https://elibrary.ru/kbrbfff> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-7-447-452>**Для корреспонденции:** Челакова Юлия Александровна, e-mail: chelakovayu@yandex.ru**Вклад авторов:**

Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование;

Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования;

Летюшев А.Н. — концепция и дизайн исследования;

Челакова Ю.А. — сбор и обработка данных, написание текста, редактирование.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 17.05.2024 / Дата принятия к печати: 11.06.2024 / Дата публикации: 20.08.2024

Oleg V. Dolgikh¹, Nina V. Zaitseva¹, Aleksandr N. Letyushev^{2,3}, Yulia A. Chelakova¹**Features of the polymorphism of the *VEGfа G634C* gene and the expression of the vasculodoteliial growth receptor (*CD304⁺*) as risk factors for angiogenesis disorders in conditions of rare earth elements**

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82, Monastyrskaya St, Perm, 614045;

²Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 18, Vadkovsky Ln, Moscow, 127994;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St, Moscow, 125993

Introduction. Preserving and strengthening the health of the working population of Russia is a priority task of occupational health.

The study aims to research the features of polymorphism of the *VEGFa G634C* gene and expression of the vascular endothelial growth factor receptor ($CD304^+$) as risk factors for angiogenesis disorders in workers exposed to rare earth elements.

Materials and methods. The observation group included 46 people — employees of a non-ferrous metallurgy enterprise exposed to harmful chemical production factors — lanthanides (class of working conditions 3.1). The comparison group included 64 people who are not in contact with harmful production factors (administrative workers). The researchers have used immunological methods in the work: allergosorbent test with enzyme label, membrane immunofluorescence on a flow cytometer, IFA. For statistical processing of the study results, the authors have used the following criteria: Student's *t*-test, Mann–Whitney *U*-test, coefficient of determination (R^2), relative risk index (*RR*), odds ratio (*OR*) and 95% confidence interval (*CI*). The authors considered the reliability of the differences to be significant at $p < 0.05$.

Results. In the observation group, the following were found: overexpression of lanthanide-specific IgG with an increase in the concentration of yttrium and cerium in the blood ($R^2 = 0.44$ at $p < 0.05$; $OR = 2.05$; 95% $CI = 1.03–5.05$) ($RR = 1.32$; 95% $CI = 1.17–6.75$); an increased expression level in relation to the comparison group of the neuropilin-1 $CD304^+$ semaphorin receptor, which is also a receptor for vascular endothelial growth factor (*VEGF*), associated with an increase in the concentration of neodymium in the blood ($R^2 = 0.94$ at $p < 0.05$; $OR = 1.27$; 95% $CI = 1.06–3.84$; $RR = 1.22$; 95% $CI = 1.09–4.24$). According to the results of the evaluation of the frequency of alleles and genotypes of the gene of the vascular endothelial growth factor *VEGFa G634C* (*rs2010963*), which controls the effects of the innate immune response (dendritic cells), the expression level of the G allele was significantly increased in relation to administrative workers (by 1.4 times), while the minor CC genotype was completely absent.

Limitations. The limitations of this study were the limited sample size and the number of literary sources on the issue under study.

Conclusion. In people working under the influence of harmful chemical factors — lanthanides (hazard class 3.1), experts have established the features of the expression of the *VEGF* gene and receptor: overexpression of the $CD304^+$ lymphocyte cluster ($HR = 1.22$; 95% $CI = 1.09–4.24$), increased frequency of the G allele of the *VEGFa* gene (hazard class 3.1). The *VEGFa G634C* gene ($OR = 2.87$; $CI = 1.16–7.07$; $OR = 1.64$ ($1.03–2.38$); $p < 0.005$), as well as an increase in the concentration of lanthanide-specific IgG ($OR = 2.05$; 95% $CI = 1.03–5.05$), which forms the risk of developing immunoassociated angiogenesis disorders associated with contamination of the biological environment with rare earth elements.

Keywords: workers; non-ferrous metallurgy; lanthanides; immune regulation; sensitization; production-related diseases

Ethics. The work was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The protocol and design of the study were approved by the local committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, dated 07/13/2023, Protocol No. 14.

For citation: 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 vasculodothelial growth receptor ($CD304^+$) as risk factors for angiogenesis disorders in conditions of rare earth elements. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(7): 447–452. <https://elibrary.ru/kbrbf> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-7-447-452> (in Russian)

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

Contribution:

Dolgikh O.V. — concept and design of the study, data collection and processing, text writing, editing;

Zaitseva N.V. — concept and design of the study;

Letyushev A.N. — concept and design of the study;

Chelakova Yu.A. — data collection and processing, text writing, editing.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 17.06.2024 / Accepted: 11.06.2024 / Published: 20.08.2024

Введение. Сохранение и укрепление здоровья работающего населения России является приоритетной задачей медицины труда [1]. Большое количество работ посвящено влиянию вредных и опасных условий труда на здоровье человека [2]. Сердечно-сосудистая система является одной из уязвимых, ранние признаки поражения которой необходимо прогнозировать и выявлять у стажированных работников [3, 4]. Вредные химические факторы риска негативно модифицируют иммунную систему организма, как следствие и генетический материал, повышая при этом чувствительность к развитию инфекционных заболеваний и предрасположенность к развитию патологий неинфекционной природы [5–7]. В связи с этим представляются актуальными клеточно-молекулярные исследования по разработке информативных критериев оценки риска развития профессиональных, производственно обусловленных заболеваний с целью выявления ранних нарушений состояния здоровья работающих во вредных условиях труда [8].

Цель исследования — изучение особенностей полиморфизма гена *VEGFa G634C* и экспрессии рецептора васкулоэндотелиального фактора роста ($CD304^+$) как факторов риска нарушений ангиогенеза у работающих в условиях воздействия редкоземельных элементов.

Материалы и методы. При изучении состояния здоровья работающего населения Пермского края было выполнено иммунологическое диагностическое обследование работников предприятия цветной металлургии на территории Пермского края (обследованы 110 работников — 82 женщины и 28 мужчин), были выбраны специальности с характерным набором вредных производственных факторов (в качестве вредного химического фактора выступали редкоземельные элементы (РЗЭ)) и одинаковыми режимами работы. В группу наблюдения вошли 46 человек (32 женщины и 14 мужчин) в возрасте $42,78 \pm 1,62$ года (средний стаж — $16,8 \pm 5,6$ года), подверженные вредному воздействию производственных факторов: мастер отделения, мастер по ремонту оборудования, аппаратчик пере-

гонки, аппаратчик нейтрализации, аппаратчик очистки, печевой, переработчик радиоактивных отходов, электрогазосварщик, электромонтер по ремонту и обслуживанию электрооборудования. Основными производственными факторами, воздействующими на работников данного цеха, являются: химический (РЗЭ — III–IV класс опасности), физический (ионизирующее излучение, шум, тяжесть трудового процесса), психоэмоциональный. В целом класс условий труда на рабочих местах соответствовал диапазону 2–3,3.

В группу сравнения вошли 64 человека (50 женщин и 14 мужчин) в возрасте $48,42 \pm 1,53$ года (средний стаж — $17,4 \pm 5,9$ года), работающие в административной части предприятия, не сталкивающиеся с негативными производственными факторами.

Предметом исследования служили биосреды обследуемых (кровь).

Содержание иммуноглобулина G специфического (IgG специфического к лантаноидам) определяли с помощью аллергосорбентного теста с ферментной меткой.

Фенотипирование лимфоцитов проводили на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием универсальной программы CellQuest.PrO. Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов ($CD304^+$ (NRP1)) проводили методом мембранной иммуофлуоресценции с использованием панели меченых моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам, при этом регистрировали суммарно не менее 10 тыс. событий.

Идентификация цитокина VEGF была проведена с помощью иммуноферментного анализа тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе «TECAN Sunrise» (Австрия).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для статистической обработки результатов исследования использовали методы описательной статистики *t*-критерия Стьюдента и *U*-критерия Манна–Уитни, оценка зависимостей между признаками проводилась с помощью корреляционно-регрессионного анализа и критерия Фишера. Результаты логистического моделирования представлены в виде коэффициента детерминации (R^2). Для оценки связи исследуемых ответов с воздействием факторов рассчитывали отношение шансов (OR) и 95%-й доверительный интервал (CI) для отношения шансов. Для оценки развития нарушений в условиях воздействия химических факторов был рассчитан относительный риск (RR). Достоверность отличий считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Результаты тестирования содержания РЗЭ (лантаноидов) в крови работников предприятия по восстановлению и дистилляции титана и редких металлов позволили установить многократные статистически достоверные превышения концентраций ряда элементов по сравнению с референтным уровнем. Кратность превышения содержания РЗЭ к крови относительно группы сравнения для различных лантаноидов составила: для неодима, тербия, гадолиния и церия 1,3 раза, для неодима — 2 раза.

По результатам иммунологического обследования работников предприятия цветной металлургии установлен дисбаланс кластеров клеточной дифференцировки и их лигандов (табл. 1).

Установлен повышенный уровень IgG специфического к лантаноидам у 80,8% работников группы наблюдения относительно референтного уровня, а также по отношению к группе сравнения (в 1,40 раза, $p < 0,05$).

В результате проведенной оценки относительного риска формирования IgG-опосредованных нарушений в условиях избыточной контаминации химическими гаптенами установлено, что в крови исследуемого контингента наблюдается повышенный риск роста содержания IgG специфического к лантаноидам ($RR=1,32$; 95% CI=1,17–6,75).

У 49,5% работников группы наблюдения установлена относительно референтного уровня экспрессия относительных $CD304^+$ -лимфоцитов, при этом отмечается достоверно более высокий уровень по отношению к группе сравнения относительных и абсолютных $CD304^+$ -лимфоцитов (в 1,85 и 1,69 раза соответственно, $p < 0,05$).

Установлена статистически значимая вероятностная причинно-следственная связь между изменением экспрессии семафорина нейропилина 1 и возрастанием концентрации контаминантов в биологических средах, при которой наблюдается достоверное ($p \leq 0,05$) повышение содержания относительных $CD304^+$ -лимфоцитов при увеличении концентрации неодима в крови ($R^2=0,94$ при $p \leq 0,05$; OR=1,27; 95% CI=1,06–3,84) и риска развития связанных с VEGF-опосредованными нарушениями ангиогенеза и нейрогенеза. В результате проведенной оценки относительного риска в условиях избыточной контаминации химическими гаптенами установлен повышенный риск формирования гиперэкспрессии $CD304^+$ -лимфоцитов ($RR=1,22$; 95% CI=1,09–4,24) и ассоциированных с ней нарушений ангиогенеза.

По результатам оценки частотности аллелей и генотипов гена васкулоэндотелиального фактора роста VEGFA

Таблица 1 / Table 1

Иммунологические показатели работников предприятия цветной металлургии Immunological indicators of workers of a non-ferrous metallurgy enterprise

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения ($n=46$), $M \pm m$	Группа сравнения ($n=64$), $M \pm m$
VEGF, пг/см ³	10–700	$251,51 \pm 46,14^{**}$	$334,74 \pm 33,71$
IgG специфический к лантаноидам, усл. ед.	0–0,1	$0,153 \pm 0,017^{**}$	$0,109 \pm 0,019$
$CD304^+$ (NRP1) — лимфоциты, $10^9/\text{дм}^3$	0,015–0,022	$0,022 \pm 0,006^{**}$	$0,013 \pm 0,008$
$CD304^+$ (NRP1) — лимфоциты, %	1,0–1,5	$1,247 \pm 0,378^{**}$	$0,675 \pm 0,362$

Примечание: ** — статистически значимая разница по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Note: ** — statistically significant difference in relation to the comparison group ($p < 0.05$).

G634C (*rs2010963*), контролирующий эффекты врождённого иммунного ответа (дендритные клетки), ассоциированные с ангиогенезом и нейрогенезом, установлено, что частота G дикого аллеля гена *VEGFa G634C* ($OR=2,87$; $CI=1,16-7,07$; $RR=1,64(1,03-2,38)$; $p<0,005$) у работников в группе наблюдения, достоверно выше аналогичной у административных работников в 1,4 раза, при этом минорный генотип CC полностью отсутствовал, что увеличивает вероятность развития сопряжённых с нейропилином нейроваскулярных эффектов (*табл. 2*).

Обсуждение. На сегодняшний день особую актуальность представляет изучение и обоснование маркерных показателей эффекта и чувствительности, которые могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических критериев развития сердечно-сосудистой патологии в условиях экспозиции протективных химических факторов производственной среды. Выявленные в данном исследовании изменения характеризуют как дефицит, так и избыточность компонентов клеточного иммунитета. Представленные в данной статье результаты подтверждаются ранее проведёнными исследованиями на базе центра ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», по результатам которых у работников предприятий цветной металлургии в условиях длительной экспозиции производственных факторов формируется вегетативная дисфункция, нарушение регуляции сосудистого тонуса, эндотелиальная дисфункция, дисметаболические изменения [9, 10].

Некоторые из лиганд-рецепторных систем координируют развитие как нервной, так и сердечно-сосудистой системы [11, 12]. Примером рецептора клеточной поверхности, чья функция необходима для развития как сердечно-сосудистых, так и нервных систем, является нейропиплин-1 (*NPN-1*, *VEGF*) [13, 14]. Нейропиплин-1 (*NRPI*, *VEGF-NPN1*) — это рецептор васкулоэндотелиального фактора роста клеток 165 ($CD304^+$), активный в нейронах. Наиболее изученным лигандом нейропилина-1 является фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*), а нейропиплин-1 считается маркером T-регуляторных клеток [15, 16]. Члены семейства *VEGF* являются важнейшими регуляторами васкулогенеза, ангиогенеза и реконструкции сосудов [17, 18]. Нейропиплин-1 служит лиганд-связывающей субъединицей в рецепторных комплексах для структурно различных лигандов, секретируемых *VEGF165*. В соответствии с этой идеей у мышей-мутантов *Npn-1* обнаруживаются дефекты в проекциях спинномозговых и черепно-мозговых нервов, и они умирают в середине беременности из-за тяжёлой сердечно-сосудистой дисфунк-

ции [19, 20]. Таким образом, *Npn-1 (VEGF)* представляет собой многофункциональный рецептор, который опосредует активность структурно различных лигандов во время развития сердца, сосудистой и нервной системы. [21]. Хотя исследования на мутантных мышах показывают, что *NRPI* необходим для развития нейронов и сердечно-сосудистой системы, мало что известно о молекулярных механизмах, посредством которых нейропилины опосредуют функции своих лигандов в различных типах клеток. [22].

Рядом авторов получены свидетельства сопряжённости патологических процессов сердечно-сосудистой системы с особенностями взаимодействия в системе ген-лиганд-рецептор [23–25].

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют (подтверждают), что в группе работников, контактирующих с редкоземельными элементами, в отличие от группы сравнения сформировалась комбинация патогномоничных регуляторных изменений в системе «лиганд-рецептор» или «*VEGF-CD304^+*», ассоциированная с состоянием эндотелия сосудов, когда генетические предпосылки — избыточная частота G дикого аллеля гена *VEGFa G634C* ($OR=2,87$; $CI=1,16-7,07$; $RR=1,64(1,03-2,38)$; $p<0,005$) у работников в группе наблюдения приводит к несоответствию содержания лиганда (*VEGFa*) и избыточной экспрессии рецептора ($CD304^+$), что формирует дисбаланс и нарушения ангиогенеза.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что РЗЭ неблагоприятно воздействуют на различные системы организма, включая центральную и периферическую нервную системы и сердечно-сосудистую систему [26]. Зарубежными исследователями установлено, что длительная экспозиция лантаноидов в низких дозах оказывает значительное негативное воздействие на скорость передачи сигнала в мозговой ткани людей, проживающих [27]. Лантаноиды могут накапливаться в тканях мозга, прежде всего в глии, формируя эффекты, связанные с материальной и функциональной кумуляцией в течение длительного времени [28]. Условия избыточной хронической экспозиции РЗЭ, обладающими тропностью к эндотелию сосудов и нервной системе, верифицированные в настоящем исследовании (содержание IgG специфического к лантаноидам), указывают на риск формирования нарушений, сопряжённых с контаминацией лантаноидами ($RR=1,32$; $95\% CI=1,17-6,75$) [29].

Несмотря на появление новых данных, точные молекулярные пути иммунорегуляторных функций системы «*VEGF-CD304^+*» остаются не до конца изученными, а гипотеза участия в патогенезе нарушений ангиогенеза лантаноидов требует подтверждения.

Таблица 2 / Table 2
Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей гена *VEGFa G634C (rs2010963)* у работников предприятия цветной металлургии
A comparative analysis of the distribution of the frequencies of genotypes and alleles *VEGFa G634C (rs2010963)* in employees of the non-ferrous metallurgy enterprise

Ген	Генотипы/аллели	Группа наблюдения (n=46)	Группа сравнения (n=64)	OR (95% CI)	Уровень значимости, p
<i>VEGFa G634C (rs2010963)</i>	GG	62	47	1,82 (0,61–5,44)	0,0075
	GC	38	25	1,85 (0,58–5,89)	
	CC	0	28	0,06 (0,00–1,06)	
	G	81	60	2,87 (1,16–7,07)	0,0195
	C	19	40	0,35 (0,14–0,86)	

Формируемые в условиях производственной экспозиции лантаноидами эффекты, являясь сопряжёнными по механизмам формирования иммунопатологических процессов, приводят к развитию коморбидной патологии: болезни сосудов, болезни нервной системы. Полученные в данном исследовании результаты требуют дальнейшей верификации, поскольку исследования о влиянии РЗЭ (лантаноидов) на распространённость у работников неинфекционной патологии немногочисленны, а их роль в развитии производственно обусловленных заболеваний ранее не изучалась.

Заключение. При сравнительном анализе иммунологического статуса работников предприятия цветной металлургии Пермского края, работающих в условиях экспозиции

редкоземельными элементами (лантаноидами), показана достоверно повышенная экспрессия по отношению к норме и группе сравнения IgG специфического к лантаноидам ($RR=1,32$; 95% $CI=1,17-6,75$). Полученные результаты указывают на гиперэкспрессию кластеров клеточной дифференцировки $CD304^+$ -лимфоцитов, ассоциированных с состоянием эндотелия сосудов (рецептор васкулоэндотелиального фактора роста) ($RR=1,22$; 95% $CI=1,09-4,24$), что на фоне повышенной частоты G аллеля гена VEGFa G634C ($OR=2,87$; $CI=1,16-7,07$) ведёт к сопряжённому с системой «VEGF- $CD304^+$ » риску формирования нарушений ангиогенеза у работающих в условиях экспозиции редкоземельными элементами ($RR=1,64$; $CI=1,03-2,38$; $p<0,05$).

Список литературы (пп. 11–14, 17–29 см. References)

1. Профессиональная патология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
2. Бухтияров И.В., Чеботарев А.Г., Курьеров Н.Н., Сокур О.В. Актуальные вопросы улучшения условий труда и сохранения здоровья работников горнорудных предприятий. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 7: 424–429. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-7-424-429> <https://elibrary.ru/ejxzmd>
3. Егорова А.М. Характеристика условий труда на металлургических предприятиях. *Гигиена и санитария*. 2008; 3: 36–38. <https://elibrary.ru/jsaogr>
4. Рослый О.Ф., Лихачева Е.И., Тартаковская Л.Я. и др. Приоритетные вопросы медицины труда в производстве и обработке сплавов цветных металлов. *Мед. труда и пром. экол.* 2004; 9: 23–26. <https://elibrary.ru/owboh1>
5. Долгих О.В., Кривцов А.В., Бубнова О.А. Иммуногенетические показатели у работающих в условиях сочетанного воздействия пыли и производственного шума. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 2(1): 551–553.
6. Долгих О.В., Кривцов А.В., Лыхина Т.С. и др. Особенности иммуногенетических показателей у работников предприятия цветной металлургии. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(2): 54–57. <https://elibrary.ru/tphjnv>
7. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы. *Успехи современной биологии*. 2011; 2(131): 122–134.
8. Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Лазарашвили Н.А. Молекулярно-генетические исследования в медицине труда. *Гигиена и санитария*. 2011; 5: 10–14. <https://elibrary.ru/mweywa>
9. Власова Е.М., Устинова О.Ю., Воробьева А.А., Пономарева Т.А. Обоснование программы ранней диагностики кардиореспираторных нарушений у работников предпенсионного возраста металлургических производств. *Медицина труда и экология человека*. 2020; 1: 60–70.
10. Воробьева А.А., Власова Е.М. Состояние респираторного тракта у работников титано-магниевого производства. *Медицина труда и экология человека*. 2019; 4: 21–26.
15. Носов А.Е., Ивашова Ю.А., Власова Е.М. и др. Факторы риска развития производственно обусловленной патологии органов дыхания и кровообращения у работников металлургического производства. *Анализ риска здоровью — 2021. Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. 2021; 2: 34–40.
16. Шляпников Д.М., Власова Е.М. Риск-ориентированная программа профилактики заболеваний органов дыхания у работников титано-магниевого производства. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(12): 1171–1175. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1171-1175> <https://elibrary.ru/yqxmqq>

References

1. Occupational pathology: national guidelines. M: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
2. Bukhtiyarov I.V., Chebotarev A.G., Courierov N.N., Sokur O.V. Topical issues of improving working conditions and preserving the health of workers of mining enterprises. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 7: 424–429 (in Russian). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-7-424-429> <https://elibrary.ru/ejxzmd>
3. Yegorova A.M. Characteristics of working conditions at an ironworks. *Gigiena i sanitariya*. 2008; 3: 36–38 (in Russian). <https://elibrary.ru/jsaogr>
4. Roslyi O.F., Likhacheva E.I., Tartakovskaya L.Ya., et al. Priority issues of occupational medicine in the production and processing of non-ferrous metal alloys. *Med. truda i prom. ekol.* 2004; 9: 23–26. (in Russian). <https://elibrary.ru/owboh1>
5. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Bubnova O.A. Immunogenetic parameters in workers under conditions of combined exposure to dust and industrial noise. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2015; 2(1): 551–553 (in Russian).
6. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Lykhina T.S., et al. Features of immunogenetic parameters in employees of non-ferrous metallurgy enterprises. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94(2): 54–57 (in Russian). <https://elibrary.ru/tphjnv>
7. Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. Neuroendocrine mechanisms regulating the functions of the immune system. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2011; 2(131): 122–134 (in Russian).
8. Izmerov N.F., Kuzmina L.P., Kolyaskina M.M., Lazarashvili N.A. Molecular genetic studies in occupational medicine. *Gigiena i sanitariya*. 2011; 5: 10–14 (in Russian). <https://elibrary.ru/mweywa>
9. Vlasova E.M., Ustinova O.Yu., Vorobyova A.A., Ponomareva T.A. Substantiation of the early diagnostic program of cardiorespiratory disorders in employees of pre-retirement age involving in metallurgical industry. *Meditina truda i ekologiya cheloveka*. 2020; 1: 60–70 (in Russian).
10. Vorobyova A.A., Vlasova E.M. Respiratory treatment status for employees of titanium-magnesium production. *Meditina truda i ekologiya cheloveka*. 2019; 4: 21–26 (in Russian).
11. Holder N., Klein R. Eph receptors and ephrins: effectors of morphogenesis. *Development*. 1999; 126(10): 2033–2044.
12. Wilkinson D.G. Eph receptors and ephrins: regulators of guidance and assembly. *Int. Rev. Cytol.* 2000; 196: 177–244.
13. Takagi S., Tsuji T., Amagai T., et al. Specific cell surface labels in the visual centers of *Xenopus laevis* tadpole identified using monoclonal antibodies. *Dev. Biol.* 1987; 122: 90–100.

14. Takagi S., Hirata T., Agata K., et al. The A5 antigen, a candidate for the neuronal recognition molecule, has homologies to complement components and coagulation factors. *Neuron*. 1991; 7: 295–307.
15. Nosov A.E., Ivanova Yu.A., Vlasova E.M., et al. Risk factors for the development of production-related pathology of the respiratory and circulatory organs in workers of metallurgical production. *Analiz riska zdorov'yu — 2021. Materialy XI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. 2021; 2: 34–40 (in Russian).
16. Shlyapnikov D.M., Vlasova E.M. A risk-oriented program for the prevention of respiratory diseases in titanium-magnesium production workers. *Gigiena i sanitariya*. 2017; 96(12): 1171–1175 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1171-1175> <https://elibrary.ru/yqxmqq>
17. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am. J. Physiol*. 2001; 280: C1358–C1366.
18. Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999; 13: 9–22.
19. Kawasaki T., Kitsukawa T., Bekku Y., et al. A requirement for neuropilin-1 in embryonic vessel formation. *Development*. 1999; 126: 4895–4902.
20. Kitsukawa T., Shimizu M., Sanbo M., et al. Neuropilin–semaphorin III/D-mediated chemorepulsive signals play a crucial role in peripheral nerve projection in mice. *Neuron*. 1997; 19: 995–1005.
21. Gu Ch., Rodriguez E.R., Reimert D.V., Shu T., et al. Neuropilin-1 conveys semaphorin and VEGF signaling during neural and cardiovascular development. *Dev. Cell*. 2003; 5(1): 45–57.
22. Zachary I.C., Frankel P., Evans I.M., Pellet-Many C. The role of neuropilins in cell signalling. *Biochem Soc Trans*. 2009; 37(6): 1171–8.
23. Santulli G., Morelli M., Gambardella J. Is Endothelial Dysfunction the Concealed Cornerstone of COVID-19? *BMJ*. 2020; 368: 1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
24. Gambardella J., and Santulli G. What is linking COVID-19 and endothelial dysfunction? Updates on nanomedicine and bioengineering from the 2020 AHA Scientific Sessions. *Eur. Heart J. Cardiovasc Pharmacother*. 2020; 7(3): e2–e3. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa145>
25. Evans P.C., Ed Rainger G., Mason J.C., Guzik T.J., et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(14): 2177–2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
26. Rim K.T., et al. Effects of rare earth elements on the environment and human health: A literature review. *Toxicol. Environ. Health Sci*. 2016; 8: 189–200. <https://doi.org/10.1007/s13530-016-0276-y>
27. Zhu W.F., Xu S.Q., Shao P.P., et al. Bioelectrical activity of the central nervous system among populations in a rare earth element area. *Biol. Trace Elem. Res*. 1997; 57: 71–77.
28. Xiao H.Q., Zhang Z.Y., Li F.L., et al. Distribution of ytterbium-169 in rat brain after intravenous injection. *Toxicol. Lett*. 2005; 155: 247–252.
29. Rim K.T., et al. Toxicological Evaluations of Rare Earths and Their Health Impacts to Workers: A Literature Review. *Saf Health Work*. 2013; 4(1): 12–26. <https://doi.org/10.5491/SHAW.2013.4.1.12>

Сведения об авторах:

Долгих Олег Владимирович

зав. отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, д-р мед. наук.

E-mail: oleg@fcrisk.ru<https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>

Зайцева Нина Владимировна

научный руководитель ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, д-р мед. наук., проф., акад. РАН.

E-mail: znv@fcrisk.ru<https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>

Летюшев Александр Николаевич

начальник Управления научно-аналитического обеспечения и международной деятельности Роспотребнадзора; доцент кафедры организации санитарно-эпидемиологической службы ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, канд. мед. наук.

E-mail: anletyushev@mail.ru<https://orcid.org/0000-0002-4185-9829>

Челакова Юлия Александровна

мл. науч. сотр. отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

E-mail: chelakovayu@yandex.ru<https://orcid.org/0000-0002-9421-6536>**About the authors:**

Oleg V. Dolgikh

Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Dr. of Sci. (Med.), Professor.

E-mail: oleg@fcrisk.ru<https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>

Nina V. Zaitseva

Scientific Director, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS.

E-mail: znv@fcrisk.ru<https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>

Aleksandr N. Letushev

Head of the Department of Scientific and Analytical Support and International Activities; Assoc. Prof., Department of Organization of the Sanitary and Epidemiological Service; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Cand. of Sci. (Med.).

E-mail: anletyushev@mail.ru<https://orcid.org/0000-0002-4185-9829>

Yulia A. Chelakova

Junior Researcher of the Department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies.

E-mail: chelakovayu@yandex.ru<https://orcid.org/0000-0002-9421-6536>