

Читать
онлайн
Read
online

Мазунина А.А., Долгих О.В., Казакова О.А., Вдовина Н.А., Устинова О.Ю.

Генетический и иммунный профиль школьников начальных классов с различной величиной учебной нагрузки

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

Введение. К настоящему времени накоплены данные, подтверждающие влияние условий школьного обучения на здоровье детей. Доказано, что чрезмерные учебные нагрузки приводят к значительному утомлению школьников. Особенно остро проблема стоит в учреждениях нового типа с углублённым содержанием обучения, когда стресс запускает у обучающихся иммунные, генетически детерминированные негативные сценарии нарушения здоровья.

Цель исследования – провести сравнительный анализ генетического и иммунного статуса школьников начальных классов с различной величиной учебной нагрузки.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили дети ($n = 93$; возраст 7–11 лет), обучающиеся в учреждении с высокой учебной нагрузкой (гимназия). В группу сравнения вошли дети ($n = 31$; возраст 7–11 лет), обучающиеся в средней общеобразовательной школе с умеренной учебной нагрузкой. У детей изучены методом ПЦР полиморфизмы генов, кандидатных с точки зрения обеспечения толерантности к стрессу, – детоксикации, васкулярной регуляции и циркадного ритма: *CYP1A1* (*rs1048943*), *GSTP1* (*rs1695*), *eNOS* (*rs1799983*), *MTHFR* (*rs1801133*) и *PER2* (*rs643159*). Показатели цитокинового профиля изучали методом иммуноферментного анализа, $CD3^+CD8^+$ -лимфоциты – методом проточной цитометрии.

Результаты. У школьников группы наблюдения выявлены значимый дефицит показателей клеточного иммунитета (продуктов экспрессии Th1-лимфоцитов – интерферона-гамма и T-цитотоксических лимфоцитов $CD3^+CD8^+$), отвечающих за противовирусный иммунитет, а также гиперэкспрессия интерлейкина-4 относительно группы сравнения ($p < 0,05$). Установлена значимая избыточная частотность вариантных аллелей генов *CYP1A1*, *GSTP1*, *eNOS*, *MTHFR* и *PER2* у школьников с высокой учебной нагрузкой относительно группы сравнения ($p < 0,05$).

Ограничения исследования. Ограничение заключается в применении выявленных маркеров для диагностики иммунных и генетических нарушений, проявляющихся при напряжённости и интенсивности обучения школьников.

Заключение. Повышенная встречаемость минорных аллелей, отвечающих за процессы детоксикации, регуляции тонуса сосудов и бульбарно контролируемой периодичности биоритмов, а также наличие дисбаланса клеточного и цитокинового профиля сопряжены с риском формирования нарушений адаптивных процессов у школьников начальных классов, образовательный процесс которых связан с повышенной учебной нагрузкой.

Ключевые слова: величина учебной нагрузки; полиморфизм генов; иммунитет; цитокины; проточная цитометрия; полимеразная цепная реакция; гены детоксикации

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.) и одобрено Этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора.

Согласие пациентов. Каждый участник исследования (или его законный представитель) дал информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Гигиена и санитария».

Для цитирования: Мазунина А.А., Долгих О.В., Казакова О.А., Вдовина Н.А., Устинова О.Ю. Генетический и иммунный профиль школьников начальных классов с различной величиной учебной нагрузки. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(11): 1368–1371. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-11-1368-1371> <https://elibrary.ru/njigxt>

Для корреспонденции: Мазунина Алена Александровна, мл. науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: alena-osa@bk.ru

Участие авторов: Мазунина А.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Долгих О.В. – концепция, дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; Казакова О.А. – статистическая обработка; Вдовина Н.А. – формирование базы данных; Устинова О.Ю. – формирование обследуемого контингента. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 06.09.2022 / Принята к печати: 03.10.2022 / Опубликована: 30.11.2022

Alena A. Mazunina, Oleg V. Dolgikh, Olga A. Kazakova, Nadezhda A. Vdovina,
Olga Yu. Ustinova

Genetic and immune profile in primary school children with various tonicity of the educational load

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

Introduction. By now, substantial scientific data have been accumulated regarding influence exerted by the educational environment at school on children's health. Excessive educational loads are known to lead to significant fatigue in school children. The issue is especially acute in so called "progressive" schools with profound studies of various subjects that involve elevated stress for school children. This stress induces to immune, genetically determined negative health outcomes.

Aim is to comparatively analyze genetic and immune profiles of primary school children attending schools with different educational loads (exemplified by the Perm region).

Materials and methods. The test group included ninety three 7–11 years children who attended a school with intensified educational loads (a gymnasium). The reference group was made of 31 7–11 years children who attended a secondary school with moderate educational loads. We examined polymorphisms of genes that were candidate regarding provision of tolerance to stress, namely, detoxification, vascular regulation and circadian rhyme genes *CYP1A1* (*rs1048943*), *GSTP1* (*rs1695*), *eNOS* (*rs1799983*), *MTHFR* (*rs1801133*) and *PER2* (*rs643159*). It was done by using PCR. We analyzed cytokine profile indicators by using ELISA and $CD3^+CD8^+$ -lymphocytes by using flow cytometry.

Results. The children from the test group had significant deficiency of cellular immunity indicators (product of Th1-lymphocyte expression, interferon-gamma and T-cytotoxic lymphocytes CD3+CD8+) that were responsible for antiviral immunity and hyperexpression of interleukin-4 against the reference group ($p < 0.05$). We established significant excessive frequency of variant alleles of *CYP1A1*, *GSTP1*, *eNOS*, *MTHFR* and *PER2* genes in children with intensified educational loads (the test group) against the reference group ($p < 0.05$).

Limitations. The limitation lies in the use of the identified markers for the diagnosis of immune and genetic disorders that manifest themselves with the tension and intensity of schoolchildren's education.

Conclusion. Elevated frequency of minor alleles responsible for detoxification, vascular tone regulation and bulbar-controlled periodicity of biorhythms and imbalanced cellular and cytokine profiles entail risks of impaired adaptation in primary school children who attend schools with intensified educational loads (exemplified by children living in the Perm region)

Keywords: intensified educational loads; gene polymorphism; immunity; cytokines; flow cytometry; polymerase chain reaction; detoxification genes

Compliance with ethical standards. The study was accomplished in conformity with the Declaration of Helsinki by the World Medical Association (revised in 2013) and was approved by the Ethical Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies.

Patient consent. Each participant of the study (or his/her legal representative) gave informed voluntary written consent to participate in the study and publish personal medical information in an impersonal form in the journal "Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)".

For citation: Mazunina A.A., Dolgikh O.V., Kazakova O.A., Vdovina N.A., Ustinova O.Yu. Genetic and immune profile in primary school children with various tonicity of the educational load. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(11): 1368-1371. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-11-1368-1371> <https://elibrary.ru/nijjxr> (In Russian)

For correspondence: Alena A. Mazunina – Junior researcher, department of immunobiological diagnostic methods, Federal scientific center for medical and preventive technologies for public health risk management. E-mail: alena-osa@bk.ru

Information about authors:

Mazunina A.A., <https://orcid.org/0000-0002-3579-4125>

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

Kazakova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>

Vdovina N.A., <https://orcid.org/0000-0003-3366-2804>

Ustinova O.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>

Contribution: Mazunina A.A. – the concept and design of the study, 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; Kazakova O.A. – statistical processing; Vdovina N.A. – formation of a database; Ustinova O.Yu. – formation of the surveyed contingent. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: September 6, 2022 / Accepted: October 3, 2022 / Published: November 30, 2022

Введение

Охрана здоровья детского населения является одной из приоритетных национальных задач на современном этапе развития Российской Федерации [1]. Младший школьный возраст рассматривается как период интенсивного когнитивного и личностного развития, в результате которого формируются психологические навыки: произвольность психических познавательных процессов, рефлексия, внутренний план действий и другие, поэтому данный возраст может рассматриваться как этап накопления навыков и умений, с которыми ребёнок вступает в подростковый период [2]. Определённую роль в формировании стрессовых состояний у школьников играет проводимая в последние годы реформа системы образования. Созданы образовательные учреждения нового типа: лицеи, гимназии, колледжи, характерной особенностью которых являются увеличение учебных нагрузок и усложнение программ, интенсификация обучения [3–5].

Повышенная учебная нагрузка и интенсификация образования приводят к хроническому переутомлению, формированию нервно-психических расстройств, вегетососудистых нарушений и нейроциркуляторных дистоний у учащихся [6].

Учащиеся с сильным типом нервной системы в сложных ситуациях (контрольная работа, экзамен, сочинение, продолжительный школьный день, шумная обстановка, быстрый темп деятельности) без особого напряжения могут работать в течение длительного времени как в классе, так и дома, не ощущая усталости и в конце школьного дня [7].

Применение современных диагностических технологий геномного и постгеномного анализа, направленных на установление причинных, кандидатных генов развития дезадаптационных нарушений позволит раскрыть механизмы негативных эффектов формирования стресса у школьников в условиях высокой учебной нагрузки и разработать научно обоснованные подходы к диагностике и профилактике заболеваний, связанных с особенностями современного образовательного процесса [8].

Важность решения гигиенических задач здоровьесбережения и профилактики риска развития заболеваний у школьников требует поиска ранних донозологических диагностических признаков нарушения здоровья и разработки профилактических программ, направленных на создание безопасных и благоприятных условий учебного процесса, обеспечивающих оптимальное качество жизни и здоровье будущих поколений.

Цель исследования – провести сравнительный анализ генетического и иммунного статуса школьников начальных классов с различной учебной нагрузкой.

Материалы и методы

Для сравнительного исследования были выбраны школьники начальных классов гимназии и СОШ Пермского края. Группу наблюдения составили дети ($n = 93$; возраст 7–11 лет), обучающиеся в учреждении с высокой учебной нагрузкой (гимназия). В группу сравнения вошли дети ($n = 31$; возраст 7–11 лет), обучающиеся в средней общеобразовательной школе с умеренной учебной нагрузкой.

Исследование выполнено в соответствии с нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов» и Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP).

У всех обследуемых детей проводили исследование буккального эпителия. ДНК выделяли сорбентным методом с использованием набора «Сорб-АМ» («АмплиПрайм», Россия). Анализ генов системы детоксикации *CYP1A1* (Ile462Val, rs1048943) и *GSTP1* (Ile105Val, rs1695), ферментов эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS* (Glu298Asp, rs1799983) и метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (C677T, rs1801133), циркадного периода *PER2* (C/G, rs643159) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени путём дискриминации аллелей на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием

олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных компанией «Синтол» (Россия).

Определение цитокинов интерлейкина-4 и интерферона-гамма («Вектор-Бест», Россия) в сыворотке крови проводили иммуноферментным анализом на анализаторе Elx808 (BioTek, США). Изучение маркера клеточной дифференцировки лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ проводили методом проточной цитометрии на цитометре FACSCalibur (США) с использованием универсальной программы CellQuestPro [9].

Расчёт распределения частот генотипов в группах наблюдения и сравнения проводили с помощью онлайн-программы Equilibrium Hardy-Weinberg. Мультипликативная модель рассчитана отдельно по каждому гену для двух групп в программе Microsoft Excel с уровнем значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку количественных показателей проводили в программе Statistica 6.0. Анализировали данные с уровнем значимости менее 0,05.

Результаты

Результаты генотипирования позволили установить, что группы в анализируемых выборках детского населения находятся в равновесии по критерию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$), генетические различия у школьников проанализированы с применением мультипликативной модели наследования.

При изучении распределения частот аллелей изучаемых генов было обнаружено, что у гимназистов в сравнении с учениками обычной СОШ значимо выше: частотность минорного аллеля G гена *CYP1A1* (rs1048943) в 3,5 раза за счёт гетерозиготного генотипа; аллеля G гена *GSTP1* (rs1695) за счёт вариантной гомозиготы (выше в 1,3 раза); аллеля T гена *eNOS* (rs1799983) преимущественно за счёт минорной гомозиготы (выше в 1,6 раза); аллеля T гена *MTHFR* (rs1801133) за счёт гетерозиготного генотипа (выше в 1,2 раза); аллеля G гена *PER2* (rs643159) в 1,3 раза за счёт вариантного гомозиготного генотипа ($p < 0,05$) (табл. 1).

По результатам проведённого сравнительного иммунологического анализа показателей крови школьников установлено, что все анализируемые параметры находятся в пределах референтного уровня, однако наблюдаются значимые межгрупповые различия по ряду маркеров иммунорегуляции ($p < 0,05$). Установлено, что иммунный статус детей в образовательном учреждении с высокой учебной нагрузкой отличался значимым снижением ($p < 0,05$) уровней интерферона-гамма в 2,12 раза; маркера клеточной дифференцировки CD3⁺CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов, отвечающих за противовирусный иммунитет, на 17% относительно группы сравнения. Отмечается гиперэкспрессия интерлейкина-4 в 4,16 раза ($p < 0,05$) относительно одновозрастного контингента учащихся СОШ (табл. 2).

Ограничения при проведении исследований, связанные с реагентами и приборной базой, отсутствовали.

Таблица 1 / Table 1

Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей у школьников начальных классов

Distribution of frequencies of genotypes and alleles of primary school children students

Ген Gene	Генотип/ аллель Genotype/ allele	Относительная частота, % Relative frequency, %		P
		Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group	
<i>CYP1A1</i> (Ile462Val, rs1048943)	A/A	86	97	0.00
	A/G	14	3	
	G/G	0	0	
	A	93	98	
	G	7	2	
<i>GSTP1</i> (Ile105Val, rs1695)	A/A	46	52	0.00
	A/G	37	42	
	G/G	17	6	
	A	65	73	
	G	35	27	
<i>eNOS</i> (Glu298Asp, rs1799983)	G/G	51	65	0.00
	G/T	37	32	
	T/T	12	3	
	G	70	81	
	T	30	19	
<i>MTHFR</i> (C677T, rs1801133)	C/C	52	59	0.01
	C/T	35	29	
	T/T	13	12	
	C	69	74	
	T	31	26	
<i>PER2</i> (C/G, rs643159)	C/C	32	45	0.00
	C/G	45	42	
	G/G	23	13	
	C	55	66	
	G	45	34	

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ иммунологических показателей школьников начальных классов

Immunological indices in primary school children

Показатель Index	Референтный уровень Reference level	Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group	P
Интерлейкин-4, пг/мл Interleukin-4, pg/ml	0.0–3.00	1.58 ± 0.41	0.38 ± 0.16	0.00
Интерферон-гамма, пг/мл Interferon-gamma, pg/ml	0.01–15.00	2.27 ± 0.38	4.81 ± 0.58	0.00
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты относительные, % CD3 ⁺ CD8 ⁺ -lymphocytes relative, %	20.00–41.00	22.80 ± 3.16	26.77 ± 2.09	0.03

Обсуждение

По результатам сравнительного исследования генетического профиля школьников начальных классов было установлено, что возрастные напряжённости и интенсивности образовательного процесса ассоциировано со значимым различием встречаемости аллеля G генов детоксикации I и II фаз *CYP1A1* (rs1048943) и *GSTP1* (rs1695); аллеля T генов васкулопротекторных ферментов *eNOS* (rs1799983) и *MTHFR* (rs1801133); аллеля G гена часового периода *PER2* (rs643159), отвечающего за циркадную биоритмику [10]. Дети, обучающиеся в образовательном учреждении с высокой учебной нагрузкой, обладают значимыми особенностями полиморфизма кандидатных генов: повышенной частотностью минорных аллелей G гена *CYP1A1*, G гена *GSTP1*, T гена *eNOS*, T гена *MTHFR* и G гена *PER2*, находясь в условиях риска формирования нарушений процессов детоксикации, васкуло-эндотелиальных изменений и бульбарно опосредованной нестабильности циркадного

биоритма, что может влиять на нейрофизиологические процессы в организме ребёнка, определяя раннее снижение его стрессоустойчивости [11–15].

Анализ иммунологических показателей позволил установить, что у детей с повышенной учебной нагрузкой наблюдается дисбаланс иммунного профиля по следующим кандидатным показателям: интерлейкин-4, интерферон-гамма, CD3⁺CD8⁺-лимфоциты.

Заключение

По результатам проведённого исследования генетического и иммунного профиля школьников начальных классов Пермского края с различной учебной нагрузкой установлены индикаторные показатели ранних нарушений здоровья, ассоциированные с дисбалансом клеточного и цитокинного профиля, изменённым полиморфизмом генов детоксикации первой и второй фазы, регуляции сосудистого тонуса и циркадного биоритма.

Литература

- Устинова О.Ю., Вандышева А.Ю., Аминова А.И., Пермяков И.А. Гигиеническая оценка состояния здоровья и физического развития детей дошкольного возраста в условиях комбинированного воздействия химических факторов среды обитания. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО*. 2011; (7): 8–11.
- Куфтык Е.В., Тихонова И.В. Психическое здоровье младших школьников: роль индивидуальных особенностей. *Мир науки. Педагогика и психология*. 2019; 7(1): 69–79.
- Галева Р.Т., Струков В.И., Алленова Ю.Е., Долгушкина Г.В., Астафьева А.Н. Комплексная оценка состояния здоровья детей, поступающих в 1-й класс многопрофильной гимназии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94(5): 161–4.
- Бачиева Э.Ю., Асадулаева Ф.Р. Влияние учебных перегрузок на здоровье учащихся начальных классов. *Вестник Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета*. 2013; (1): 19–27.
- Киреева З.А. Исследование некоторых особенностей учебной деятельности младших школьников в гимназии и средней школе. *Вестник Башкирского университета*. 2014; 19(2): 716–21.
- Дагаева З.А., Милушкина О.Ю., Мухамадиева С.А. Психофизиологические аспекты состояния здоровья современных школьников. *Вестник психиатрии и психологии Чувашии*. 2011; (7): 60–4.
- Озеров В.П. Психофизиологические основы индивидуализации обучения учащихся. *Российский психологический журнал*. 2010; 7(4): 9–18.
- Мачехина О.Н. Использование генетического подхода в педагогических исследованиях. *Отечественная и зарубежная педагогика*. 2017; 1(5): 124–40.
- Меньшиков В.В. *Клиническое руководство по лабораторным тестам*. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003.
- Шабалдин А.В., Цепкина А.В., Долгих О.В., Шабалдина Е.В., Понасенко А.В. Сочетание аллелей *HLA-DRB1* как условие реализации риска формирования спорадических врождённых пороков сердца и врождённых пороков развития плода без хромосомных заболеваний. *Анализ риска здоровью*. 2021; (1): 133–42. https://doi.org/10.21668/health_risk/2021.1.14
- Долгих О.В., Никоношина Н.А., Гусельников М.А. Особенности гаптендуцированной иммунной регуляции *in vitro* у детей с астено-невротическим синдромом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 169(5): 592–5.
- Исмагилов М.Ф. Синдром вегетативной дисфункции: его издержки и актуальные проблемы. *Неврологический вестник*. 2017; 49(4): 62–8.
- Kazakova O., Dolgikh O. The influence of anthropogenic chemical factors on the formation of comorbid conditions under candidate genes polymorphisms. In: *20th International Multidisciplinary Scientific GeoConference – SGEM 2020. Conference Proceedings*. Sofia: 2020; 133–8.
- Долгих О.В., Зайцева Н.В., Никоношина Н.А. Особенности иммунного и метаболического профиля вегетативной дисфункции, сопряженные с полиморфизмом генов-кандидатов. *Якутский медицинский журнал*. 2021; (1): 54–7. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2021.73.15>
- Долгих О.В., Мазунина А.А., Никоношина Н.А. Полиморфизм гена белка-переносчика органических анионов IB1 OATP1B1 rs2306283 у детей с заболеваниями щитовидной железы, проживающих в условиях Крайнего Севера. *Якутский медицинский журнал*. 2022; (1): 16–9.

References

- Ustinova O.Yu., Vandysheva A.Yu., Aminova A.I., Permyakov I.A. Hygienic assessment of health status and physical development of children under conditions of the combined impact of chemical environmental factors. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*. 2011; (7): 8–11. (in Russian)
- Kuftyak E.V., Tikhonova I.V. Mental health of younger school age: role of personality traits. *Mir nauki. Pedagogika i psikhologiya*. 2019; 7(1): 69–79. (in Russian)
- Galeeva R.T., Strukov V.I., Allenova Yu.E., Dolgushkina G.V., Astaf'eva A.N. Comprehensive assessment of the health status of children entering the 1st from of multidisciplinary gymnasium. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015; 94(5): 161–4. (in Russian)
- Bachieva E.Yu., Asadulaeva F.R. Educational overloads influence on primary schoolchildren's health. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo gumanitarno-pedagogicheskogo universiteta*. 2013; (1): 19–27. (in Russian)
- Kireeva Z.A. The study of particular qualities of learning activity of 8–10 y.o. children in gymnasium and regular school. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2014; 19(2): 716–21. (in Russian)
- Daageva Z.A., Milushkina O.Yu., Mukhamadieva S.A. Some psychophysiological aspects of health status in present-day school-children. *Vestnik psikhologii Chuvashii*. 2011; (7): 60–4. (in Russian)
- Ozerov V.P. Psychophysiological bases of individualization of schoolchildren's education. *Rossiyskiy psikhologicheskii zhurnal*. 2010; 7(4): 9–18. (in Russian)
- Machekhina O.N. Possibility of using genetic approach in pedagogical research. *Otechestvennaya i zarubezhnaya pedagogika*. 2017; 1(5): 124–40. (in Russian)
- Men'shikov V.V. *Clinical Guide to Laboratory Tests [Klinicheskoye rukovodstvo po laboratornym testam]*. Moscow; 2003. (in Russian)
- Shabal'din A.V., Tsepokina A.V., Dolgikh O.V., Shabal'dina E.V., Ponasenko A.V. Combination of *HLA-DRB1* alleles as a factor causing risks of sporadic congenital heart defects and congenital malformations without chromosome diseases. *Analiz riska zdorov'yu*. 2021; (1): 133–42. https://doi.org/10.21668/health_risk/2021.1.14.eng (in Russian)
- Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A., Gusel'nikov M.A. *In-vitro* assessment of hapten-induced immune regulation in children with asthenoneurotic syndrome. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2020; 169(5): 592–5. (in Russian)
- Ismagilov M.F. Vegetative dysfunction syndrome: its expenditures and actual problems. *Nevrologicheskii vestnik*. 2017; 49(4): 62–8. (in Russian)
- Kazakova O., Dolgikh O. The influence of anthropogenic chemical factors on the formation of comorbid conditions under candidate genes polymorphisms. In: *20th International Multidisciplinary Scientific GeoConference – SGEM 2020. Conference Proceedings*. Sofia: 2020; 133–8.
- Dolgikh O.V., Zaytseva N.V., Nikonoshina N.A. Features of the immune and metabolic profile of autonomic dysfunction associated with polymorphism of candidate genes. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021; (1): 54–7. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2021.73.15>
- Dolgikh O.V., Mazunina A.A., Nikonoshina N.A. Polymorphism of the organic anion transporter protein IB1 OATP1B1 rs2306283 gene in children with thyroid diseases living in the far north. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2022; (1): 16–9. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2022.77.04>