

© Мазунина А.А., Долгих О.В., 2020

УДК 616-01/-099

Сравнительная оценка иммунологического и генетического статуса детей Крайнего Севера и Пермского края

А.А. Мазунина, О.В. Долгих

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, г. Пермь, 614045, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* Проживание в высоких широтах вследствие контрастных изменений продолжительности светового периода приводит к дисбалансу иммуно-нейро-эндокринной регуляции человека. *Цель* – изучить иммунный и генетический статус детей Крайнего Севера и Пермского края. *Материалы и методы.* Проведено обследование 120 детей 3–12 лет, проживающих в условиях Крайнего Севера, и 154 детей 7–18 лет, проживающих в условиях нормальной смены дня и ночи (Пермский край). Генетический анализ по изучению частоты полиморфизма гена циркадного периода PER2 (C/G, rs643159) проводился методом ПЦР в режиме реального времени с дальнейшей аллельной дискриминацией. *Результаты.* В результате проведения сравнительного анализа частот аллелей и генотипов полиморфизма часового гена PER2 (rs643159) не выявлены достоверные различия его полиморфности в детских группах, различающихся климатическими средовыми особенностями. Результаты проведенного иммунологического исследования крови детей Заполярья позволили установить изменения иммунного статуса, характеризующиеся значимым ($p < 0,05$) снижением иммуноглобулинов классов А (в 1,26 раза), М (в 1,14 раза), G (в 1,15 раза), медиаторов нейроэндокринной регуляции кортизола (в 1,33 раза), серотонина (в 1,42 раза), а также гиперпродукцию активатора апоптоза CD3+CD95+ и ТТГ относительно детского контингента Прикамья ($p < 0,05$). *Заключение.* Сравнительный анализ состояния регуляторных медиаторов у детского населения, проживающего в условиях Крайнего Севера, с аналогичными показателями детского контингента умеренных широт (Пермский край) – носителей мутантного аллеля G гена часового рецептора – позволил установить не только достоверный дисбаланс иммунного статуса у детей, проживающих в условиях асинхронизации, но и значимый дефицит уровня регуляторного медиатора серотонина, Т4 свободного, повышение уровня кортизола ($p < 0,05$), что характеризует поломку нейрорегуляторных связей. Таким образом, в условиях Крайнего Севера формируется дисбаланс индикаторных показателей иммунного гомеостаза, нейроэндокринной регуляции, ассоциированного с вариантным аллелем G гена PER2 (rs643159).

Ключевые слова: Крайний Север, ген PER2 (rs643159), Т-лимфоциты, кортизол, серотонин, биологические ритмы. **Для цитирования:** Мазунина А.А., Долгих О.В. Сравнительная оценка иммунологического и генетического статуса детей Крайнего Севера и Пермского края // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 6 (327). С. 31–34 DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-327-6-31-34>

Comparative Assessment of the Immunologic and Genetic Status of Children Living in the Far North and the Perm Region

А.А. Mazunina, O.V. Dolgikh

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Street, Perm, 614045, Russian Federation

Abstract. *Introduction:* Life at high latitudes imbalances immuno-neuro-endocrine regulation in humans due to contrasting changes in the duration of the light period. Our objective was to study the immune and genetic status of children living in the Far North and the Perm Region. *Materials and methods:* We conducted a survey of 120 children of 3 to 12 living in the Far North, and 154 children of 7 to 18 living in the Perm Region with a normal alternation of day and night. In order to study the frequency of the PER2 circadian gene polymorphism (C/G, rs643159) a genetic analysis was performed by real-time PCR with a subsequent allelic discrimination. *Results:* The comparative analysis of the frequencies of alleles and genotypes of the PER2 clock gene polymorphism (rs643159) showed no significant differences in its polymorphism in the children's groups differing in climatic features. The results of an immunological study of the blood of children in the Arctic enabled us to establish changes in the immune status characterized by a significant ($p < 0.05$) decrease in class A immunoglobulins (1.26 times), M (1.14 times), G (1.15 times), mediators of neuroendocrine regulation of cortisol (1.33 times), serotonin (1.42 times), as well as overproduction of apoptosis activator CD3+CD95+ and TSH relative to the child contingent of Prikamye ($p < 0.05$). *Conclusions:* The comparative analysis of the status of regulatory mediators in the children living in the Far North with similar indicators of the child contingent of moderate latitudes (the Perm Region) – carriers of the mutant G allele of the clock receptor gene allowed us to establish not only a reliable imbalance in the immune status in children living under conditions of asynchronosis but also a significant deficit of the regulatory mediator of serotonin free T4 and increased levels of cortisol ($p < 0.05$) characterizing the breakdown of neuroregulatory connections. Thus, in the conditions of the Far North the imbalance of key indicators of immune homeostasis, neuroendocrine regulation, associated with the variant G allele of the gene PER2 (rs643159) is formed.

Key words: Polar region, PER2 (rs643159) gene, T-lymphocytes, cortisone, serotonin, biorhythms.

For citation: Mazunina AA, Dolgikh OV. Comparative assessment of the immunologic and genetic status of children living in the Far North and the Perm Region. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020; (6(327)):31–34. (In Russian) DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-327-6-31-34>

Author information: Mazunina A.A., <https://orcid.org/0000-0002-3579-4125>; Dolgikh O.V., <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>.

Введение. Крайний Север часто определяют как природную экстремальную зону, предъявляющую повышенные требования к приспособительным возможностям организма. В этих условиях человек подвергается воздействию совокупности экстремальных факторов внешней среды, определяющих специфику его адаптации [1].

Из всех внешних факторов, запускающих биоритмы человека, важнейшим считается свет и, в первую очередь, природная освещенность [2].

Поэтому необходимость хронобиологического исследования у детей и подростков в условиях Крайнего Севера весьма значима, так как растущий организм наиболее чувствителен к экзогенным факторам [3].

Молекулярный часовой механизм составлен из взаимодействующих положительных и отрицательных обратных связей регулирующих петель циркадных «часовых» генов. К ним относятся гены *BMAL1* и *CLOCK*, образующие гетеродимеры и запускающие транскрипцию;

гены транскрипционных факторов *period* (*PER1*, *PER2*, *PER3*); ген *Timeless*; ген *NPAS2*; гены белков криптохромов 1 и 2 (*Cry1*, *Cry2*), участвующих в процессе улавливания света, гены казеинкиназ (*Csnk1d*, *Csnk1e*), а также гены *Rev-erba*, *RORA*, *Bhlhe40* и *Bhlhe41*. Кодированные этими генами факторы транскрипции, ферменты, транспортеры, прогормоны, сигнальные и другие белки вовлечены в регуляцию суточной периодичности [4].

Приспособительные трансформации происходят во многих функциональных системах организма, в том числе иммунной и эндокринной [5]. Иммунитет как система защиты контролирует постоянно гомеостаз. Поэтому состояние иммунной системы и уровень ее реактивности отражает функциональное состояние организма, его реальные возможности адаптироваться в дискомфортных условиях жизни [6].

Особая роль в процессах периодичности отводится ритмам нейроэндокринной системы. Показано, что проживание в высоких широтах вследствие контрастных изменений продолжительности светового периода приводит к дисбалансу эндокринных функций у человека [7].

Цель — изучить и оценить иммунный и генетический статус детей Крайнего Севера и Пермского края.

Материалы и методы. Проведено обследование 120 детей 3–12 лет, проживающих в условиях Крайнего Севера с выраженной фотопериодичностью и 154 детей 7–18 лет, проживающих на территории Пермского края (г. Пермь, г. Кунгур) в условиях нормальной смены дня и ночи.

Изучение маркеров клеточной дифференцировки лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD25+, CD3+CD95+, CD19+) проводилось методом проточной цитометрии на проточном цитометре FACSCalibur (США) с использованием универсальной программы «CellQuestPro». Определение уровня кортизола, серотонина, Т4 свободного и тиреотропного гормона (ТТГ) проводилось методом иммуноферментного анализа («Хема-медика», Россия). Определение в сыворотке крови иммуноглобулинов классов А, М, G проводили при помощи реакции радиальной иммунодиффузии (по Манчини). Генетический анализ позволил оценить частоту полиморфизма гена циркадного периода *PER2* (C/G, rs643159) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме Real-Time с дальнейшей аллельной дискриминацией на приборе BioRad CFX96 (США) при помощи программы «FRT-Manager».

На основании проведенного генотипирования по гену *PER2* (rs643159) дети были разделены на 4 группы: первая группа — 36

детей 3–9 лет (17 мальчиков и 19 девочек), проживающих в районах Крайнего Севера и имеющих нормальный аллель С полиморфизма C/G гена *PER2* (rs643159); вторая группа — 84 ребенка 3–12 лет (46 мальчиков и 38 девочек), проживающих в районах Крайнего Севера и имеющих вариантный аллель G полиморфизма C/G гена *PER2* (rs643159); третья группа — 63 ребенка 7–17 лет (28 мальчиков и 35 девочек), проживающих в Пермском крае и имеющих нормальный аллель С полиморфизма C/G гена *PER2* (rs643159); четвертая группа — 91 ребенок 7–18 лет (57 мальчиков и 34 девочки), проживающий в Пермском крае и имеющий вариантный аллель G полиморфизма C/G гена *PER2* (rs643159).

Статистическую обработку полученных результатов и оценку распределения показателей проводили с помощью программы Statistica 6.0. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали за 0,05. Учитывали средние значения (M) и ошибку среднего значения (m) и представляли в виде $M \pm m$.

Результаты. Результаты генотипирования позволили установить, что группы в анализируемых выборках детского населения Крайнего Севера и Пермского края не соответствуют равновесию по критерию Харди — Вайнберга ($p < 0,05$). При этом встречаемость аллеля G гена циркадного периода *PER2* (C/G, rs643159) на территории Крайнего Севера выше в 1,6 раза, чем на территории Пермского края (табл. 1).

Результаты проведенного иммунологического исследования крови детей Заполярья позволили установить изменения иммунного статуса, характеризующиеся значимым ($p < 0,05$) снижением иммуноглобулинов классов А (в 1,26 раза), М (в 1,14 раза), G (в 1,15 раза), медиаторов нейроэндокринной регуляции кортизола (в 1,33 раза), серотонина (в 1,42 раза), а также гиперпродукцию активатора апоптоза CD3+CD95+ и ТТГ относительно детского контингента Прикамья ($p < 0,05$) (табл. 2).

При сравнительном анализе различающихся полиморфностью гена *PER2* (C/G, rs643159) групп детей Крайнего Севера установлено значимое ($p < 0,05$) повышение маркеров Т-лимфоцитов CD3+ абсолютных на 16 %, CD3+CD4+ абсолютных на 18 %, CD3+CD25+ относительных и абсолютных на 25 % и 40 % соответственно, гиперпродукция кортизола (в 1,2 раза) и ТТГ (в 1,28 раза) (табл. 3).

Результаты проведенного сравнительного иммунологического обследования детей Крайнего Севера и Пермского края — носителей мутантного аллеля гена часового рецептора — позволили установить дисбаланс иммунного статуса,

Таблица 1. Частоты встречаемости генотипов и аллелей у детского населения Крайнего Севера и Пермского края
Table 1. Frequencies of occurrence of genotypes and alleles in the child population of the Far North and the Perm Region

Ген / Gene	Генотипы/аллели / Genotypes/alleles	Дети Крайнего Севера / Children of the Far North		Дети Пермского края / Children of the Perm Region	
		Абсолютная частота / Absolute frequency	Относительная частота, % / Relative frequency, %	Абсолютная частота / Absolute frequency	Относительная частота, % / Relative frequency, %
<i>PER2</i> C/G rs643159	C/C	36	30	63	41
	C/G	4	3	40	26
	G/G	80	67	51	33
	Аллель C / Allele C	76	32	166	54
	Аллель G / Allele G	164	68	142	46

Таблица 2. Результаты иммунологического обследования детей Крайнего Севера с аллелем С (группа 1) и детей Пермского края с аллелем С (группа 3)**Table 2. The results of immunologic blood tests of children of the Far North with the C allele (group 1) and children of the Perm Region with the C allele (group 3)**

Показатель / Indicator	Группа 1 / Group 1	Группа 3 / Group 3	p
CD3+-лимфоциты, отн., % / CD3+-lymphocytes, rel., %	65,321 ± 3,499	62,677 ± 2,893	0,25
CD3+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	1,668 ± 0,172	1,554 ± 0,130	0,29
CD3+CD4+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD4+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,871 ± 0,113	0,888 ± 0,062	0,79
CD3+CD8+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD8+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,692 ± 0,080	0,701 ± 0,072	0,87
CD3+CD25+-лимфоциты, отн., % / CD3+CD25+-lymphocytes, rel., %	4,964 ± 0,860	6,145 ± 1,086	0,10
CD3+CD25+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD25+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,126 ± 0,026	0,152 ± 0,028	0,18
CD3+CD95+-лимфоциты, отн., % / CD3+CD95+-lymphocytes, rel., %	25,214 ± 3,640*	16,339 ± 2,134	0,00
CD3+CD95+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD95+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,641 ± 0,112*	0,402 ± 0,060	0,00
CD19+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD19+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,389 ± 0,065	0,356 ± 0,034	0,37
Ig A, г/дм ³ / Ig A, g/dm ³	1,289 ± 0,156*	1,624 ± 0,113	0,00
Ig M, г/дм ³ / Ig M, g/dm ³	1,324 ± 0,124*	1,513 ± 0,076	0,01
Ig G, г/дм ³ / Ig G, g/dm ³	10,444 ± 0,800*	12,023 ± 0,507	0,00
Кортизол, нмоль/см ³ / Cortisol, nmol/cm ³	197,908 ± 27,773*	263,832 ± 25,888	0,00
Серотонин, нг/мл / Serotonin, ng/ml	144,391 ± 23,438*	205,121 ± 32,088	0,00
T4 свободный, пмоль/л / T4 free, pmol/L	13,348 ± 0,554*	14,083 ± 0,434	0,04
ТТГ, мкМЕ/см ³ / TSH, μMU/cm ³	2,750 ± 0,356*	1,892 ± 0,218	0,00

Примечание: * — разница значима относительно группы 3 (p < 0,05).

Note: * — the difference was significant relative to group 3 (p < 0.05).

Таблица 3. Результаты иммунологического обследования детей Крайнего Севера с аллелем G (группа 2) и детей Крайнего Севера с аллелем С (группа 1)**Table 3. The results of immunologic blood tests of children of the Far North with the G allele (group 2) and children of the Far North with the C allele (group 1)**

Показатель / Indicator	Группа 2 / Group 2	Группа 1 / Group 1	p
CD3+-лимфоциты, отн., % / CD3+-lymphocytes, rel., %	67,190 ± 1,885	65,321 ± 3,499	0,34
CD3+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	1,934 ± 0,155*	1,668 ± 0,172	0,03
CD3+CD4+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD4+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	1,030 ± 0,091*	0,871 ± 0,113	0,03
CD3+CD8+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD8+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,840 ± 0,125	0,692 ± 0,080	0,05
CD3+CD25+-лимфоциты, отн., % / CD3+CD25+-lymphocytes, rel., %	6,190 ± 0,821*	4,964 ± 0,860	0,04
CD3+CD25+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD25+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,176 ± 0,026*	0,126 ± 0,026	0,01
CD3+CD95+-лимфоциты, отн., % / CD3+CD95+-lymphocytes, rel., %	25,948 ± 2,380	25,214 ± 3,640	0,74
CD3+CD95+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD95+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,761 ± 0,094	0,641 ± 0,112	0,11
CD19+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD19+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,454 ± 0,053	0,389 ± 0,065	0,13
Ig A, г/дм ³ / Ig A, g/dm ³	1,367 ± 0,111	1,289 ± 0,156	0,43
Ig M, г/дм ³ / Ig M, g/dm ³	1,441 ± 0,075	1,324 ± 0,124	0,11
Ig G, г/дм ³ / Ig G, g/dm ³	10,476 ± 0,481	10,444 ± 0,800	0,95
Кортизол, нмоль/см ³ / Cortisol, nmol/cm ³	238,926 ± 25,236*	197,908 ± 27,773	0,04
Серотонин, нг/мл / Serotonin, ng/ml	166,180 ± 16,704	144,391 ± 23,438	0,13
T4 свободный, пмоль/л / T4 free, pmol/L	12,805 ± 0,352	13,348 ± 0,554	0,11
ТТГ, мкМЕ/см ³ / TSH, μMU/cm ³	3,529 ± 0,343*	2,750 ± 0,356	0,00

Примечание: * — разница значима относительно группы 1 (p < 0,05).

Note: * — the difference was significant relative to group 1 (p < 0.05).

характеризующийся значимым (p < 0,05) снижением иммуноглобулинов классов А на 18 % и G на 10 % у детей Заполярья. Установлен дефицит уровня серотонина (в 1,45 раза), а также гиперпродукция показателей CD-иммунограммы: CD3+ относительных и абсолютных, CD3+CD4+ абсолютных, CD3+CD95+ относительных и абсолютных и экспрессии ТТГ (в 1,94 раза) (табл. 4).

Заключение. Таким образом, дети Крайнего Севера, проживающие в условиях полярной ночи и полярного дня, отличались нарушениями клеточного звена иммунитета, выражающимися в снижении гуморального иммунитета (общих иммуноглобулинов основных классов), дисбалансом CD-лимфоцитарных маркеров, медиатора регуляции нервной системы серотонина и гормонов щитовидной железы, гиперпродукции гормона стресса кортизола.

Биологические ритмы — фундаментальное свойство организма, обеспечивающее способность к адаптации и выживанию в циклически меняющихся условиях внешней среды. Центральное место среди ритмических процессов занимает циркадный ритм: он относится к группе ритмов средних частот и имеет наибольшее значение для организма [8].

Значимое повышение уровня иммуноглобулинов класса А, М, G, вероятно, связано с компенсаторными реакциями иммунной системы на явление фотопериодизма. В данной ситуации мы наблюдаем дисбаланс иммунологических показателей, который проявляется повышением иммуноглобулинов одного класса и снижением другого. Снижение содержания Т-лимфоцитов является общей стереотипной реакцией иммунной системы в ответ на неблагоприятное воздействие на нее различных

Таблица 4. Результаты иммунологического обследования детей Крайнего Севера с аллелем G (группа 2) и детей Пермского края с аллелем G (группа 4)

Table 4. The results of immunologic blood tests of children of the Far North with the G allele (group 2) and children of the Perm Region with the G allele (group 4)

Показатель / Indicator	Группа 2 / Group 2	Группа 4 / Group 4	p
CD3+-лимфоциты, отн., % / CD3+-lymphocytes, rel., %	67,190 ± 1,885*	63,511 ± 2,104	0,01
CD3+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	1,934 ± 0,155*	1,575 ± 0,086	0,00
CD3+CD4+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD4+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	1,030 ± 0,091*	0,878 ± 0,057	0,01
CD3+CD8+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD8+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,840 ± 0,125*	0,668 ± 0,041	0,01
CD3+CD25+-лимфоциты, отн., % / CD3+CD25+-lymphocytes, rel., %	6,190 ± 0,821	6,333 ± 0,841	0,81
CD3+CD25+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD25+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,176 ± 0,026	0,165 ± 0,029	0,59
CD3+CD95+-лимфоциты, отн., % / CD3+CD95+-lymphocytes, rel., %	25,948 ± 2,380*	15,133 ± 1,557	0,00
CD3+CD95+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD3+CD95+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,761 ± 0,094*	0,373 ± 0,042	0,00
CD19+-лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л / CD19+-lymphocytes, abs., 10 ⁹ /L	0,454 ± 0,053*	0,348 ± 0,027	0,00
Ig A, г/дм ³ / Ig A, g/dm ³	1,367 ± 0,111*	1,615 ± 0,095	0,00
Ig M, г/дм ³ / Ig M, g/dm ³	1,441 ± 0,075	1,420 ± 0,061	0,66
Ig G, г/дм ³ / Ig G, g/dm ³	10,476 ± 0,481*	11,575 ± 0,390	0,00
Кортизол, нмоль/см ³ / Cortisol, nmol/cm ³	238,926 ± 25,236	245,591 ± 23,964	0,71
Серотонин, нг/мл / Serotonin, ng/mL	166,180 ± 16,704*	241,161 ± 53,292	0,01
T4 свободный, пмоль/л / T4 free, pmol/L	12,805 ± 0,352*	14,191 ± 0,352	0,00
ТТГ, мкМЕ/см ³ / TSH, μMU/cm ³	3,529 ± 0,343*	1,822 ± 0,187	0,00

Примечание: * – разница значима относительно группы 4 (p < 0,05).
Note: * – the difference was significant relative to group 4 (p < 0.05).

средовых факторов [6], но одновременные изменения экспрессии гормонов коры надпочечников как наиболее чувствительных эндогенных факторов как к избытку, так и к недостатку световой активности существенно усугубляют негативное влияние контрастных климатогеографических факторов в условиях мутации кандидатных генов [9].

Наблюдаемая активация иммунологических показателей и глюкокортикоидов у детей Заполярья, различающихся полиморфностью гена часового рецептора, связана со значительным напряжением иммунной и эндокринной систем, что в дальнейшем может способствовать истощению ее резервов в условиях вариантного аллеля G гена *PER2* (rs643159) [5]. Сравнительный иммунологический анализ детских контингентов Крайнего Севера и Пермского края – носителей вариантного аллеля G гена часового рецептора – позволил установить не только достоверный дисбаланс иммунного статуса у детей, проживающих в условиях асинхронизации, но и достоверный дефицит уровня регуляторного медиатора серотонина, что характеризует поломку нейрорегуляторных связей.

Информация о вкладе авторов: Долгих О.В. – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Мазунина А.А. – получение данных и анализ, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме.

Список литературы

- Гридин Л.А., Шишов А.А., Дворников М.В. Особенности адаптационных реакций человека в условиях Крайнего севера // Здоровье населения и среда обитания. 2014. № 4 (253). С. 4–6.
- Цфасман А.З., Алпаев Д.В. Природная освещенность и суточные ритмы артериального давления // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 17. № 4. С. 333–336.
- Пронина Т.С., Рыбаков В.П. Возрастные изменения параметров циркадного ритма температуры тела у детей 8–13 лет // Новые исследования. 2010. № 1 (22). С. 83–91.
- Таранов А.О., Пучкова А.Н., Лемешко К.А. и др. Генетические исследования циркадных ритмов работников, занятых операторской деятельностью // Педагогика и психология образования. 2014. № 4. С. 74–83.
- Губина А.Е., Койносов А.П. Сезонные изменения показателей иммунной и эндокринной систем спортсменов в природно-климатических условиях Среднего Приобья // Экология человека. 2018. № 2. С. 31–36.

- Полетаева А.В., Морозова О.С. Особенности иммунологической защиты и содержание кортизола у человека на севере // Экология человека. 2010. № 5. С. 42–45.
- Поляков Л.М. Суточные и сезонные ритмы содержания кортизола у мужчин, проживающих в высоких и средних широтах // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. Т. 37. № 6. С. 92–96.
- Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Немова Н.Н. Циркадные гены и сердечно-сосудистые патологии // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. 2014. № 5. С. 3–17.
- Демин Д.Б., Поскотникова Л. В. Годичная ритмика секреции инсулина и кортизола у детей, проживающих на различных географических широтах Европейского севера // Экология человека. 2007. № 3. С. 20–23.

References

- Gridin LA, Shishov AA, Dvornikov MV. Features adaptation reactions of human in Far North. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2014; (4(253)):4–6. (In Russian).
- Zfasman AZ, Alpaev DV. Natural levels of irradiance and circadian blood pressure rhythm. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2011; 17(4):333–336. (In Russian).
- Pronina TS, Rybakov VP. Age-specific changes of temperature circadian rhythm in 8–13 years old children. *Novye Issledovaniya*. 2010; (1(22)):83–91. (In Russian).
- Taranov AO, Puchkova AN, Lemeshko KA, et al. Genetic research of circadian rhythms of the workers involved in operator activity. *Pedagogika i Psikhologiya Obrazovaniya*. 2014; (4):74–83. (In Russian).
- Gubina AE, Koinosov AP. Seasonal changes in indicators of the immune and endocrine systems of athletes in the natural and climatic conditions of the Middle Ob region. *Human Ecology*. 2018; (2):31–36. (In Russian).
- Poletaeva AV, Morozova OS. The properties of immunological protection and content of cortisol with person in the north. *Human Ecology*. 2010; (5):42–45. (In Russian).
- Polyakov LM. Diurnal and seasonal rhythms of cortisol content in the men of the high and middle latitudes. *Sibirskii Nauchnyi Meditsinskii Zhurnal*. 2017; 37(6):92–96. (In Russian).
- Kurbatova IV, Topchieva LV, Nemova NN. Circadian genes and cardiovascular pathology. *Trudy Karelskogo Nauchnogo Tsentra Rossiiskoi Akademii Nauk*. 2014; (5):3–17. (In Russian).
- Demin DB, Poskotinova LV. Circannual rhythm of insulin and cortisol secretion in children living in different latitudes of European North. *Human Ecology*. 2007; (3):20–23. (In Russian).

Контактная информация:

Долгих Олег Владимирович, д.м.н., проф., заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», e-mail: oleg@fcrisk.ru

Corresponding author:

Oleg V. Dolgikh, MD, Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies e-mail: oleg@fcrisk.ru