



Особенности индукции и регуляции иммунного ответа в условиях напряженности учебного процесса

Д.Г. Дианова¹, А.С. Ширинкина¹, О.В. Долгих¹, Д.В. Ланин¹, Л.В. Кириченко², В.М. Ухабов²

¹ ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, д. 82, г. Пермь, 614045, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Пермской государственной медицинской университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990, Российская Федерация

Резюме

Введение. У детей среднего школьного возраста в условиях высокой интенсивности учебной деятельности, ассоциированной с латентным инфицированием и избыточным содержанием в крови низкомолекулярных химических соединений возможен дисбаланс иммунной регуляции.

Цель исследования – оценка особенностей иммунной регуляции у детей среднего школьного возраста в условиях повышенной напряженности учебного процесса.

Материалы и методы. Группа наблюдения – 43 ребенка, обучающиеся в общеобразовательной школе с углубленным изучением предметов; группа сравнения – 93 ученика, обучающиеся в типовой средней общеобразовательной школе. Концентрация формальдегида в крови изучена методом газовой хроматографии. Методом проточной цитометрии выполнено определение CD3⁺, CD3⁺CD16⁺56⁺, CD19⁺, CD8⁺-лимфоцитов; методом иммуноферментного анализа изучено содержание IgE общего и IgG к вирусу Эпштейна – Барр; методом радиальной иммунодиффузии по Манчини – концентрация IgA, IgM, IgG; аллергосорбентным методом – содержания IgE специфического к формальдегиду.

Результаты. В крови детей группы наблюдения превышено содержание формальдегида относительно фоновых значений и группы сравнения в 11 и 3,1 раза соответственно ($p < 0,05$). Установлено, что у 20 % подростков группы наблюдения увеличено содержание CD3⁺, CD19⁺-лимфоцитов и концентрация иммуноглобулинов А, G у 30 % при дефиците до 40 % численности NKT-лимфоцитов ($p < 0,05$). В группе наблюдения достоверно на 50 % повышена продукция IgG к вирусу Эпштейна – Барр относительно значений в группе сравнения. Установлена связь между высоким уровнем напряженности учебного процесса и напряженностью иммунного ответа на вирусную нагрузку (OR = 6,17 95 % ДИ 1,64–11,10) на фоне одновременно развивающегося реактивного повреждения тканей (IgE общий, $\chi^2 = 4,48$; $p < 0,05$).

Заключение. Отличительной особенностью нейрогормональной перестройки подросткового периода в условиях высокой интенсивности учебного процесса является не только избыточность стрессовой нагрузки, но и недостаточная защищенность, высокая восприимчивость организма к инфекции, что повышает риск развития состояний, сопряженных с дисбалансом индукции и регуляции иммунного ответа.

Ключевые слова: иммунная регуляция; напряженность учебного процесса; формальдегид; вирус Эпштейна – Барр; субпопуляция лимфоцитов; иммуноглобулин.

Для цитирования: Дианова Д.Г., Ширинкина А.С., Долгих О.В., Ланин Д.В., Кириченко Л.В., Ухабов В.М. Особенности индукции и регуляции иммунного ответа в условиях напряженности учебного процесса // Здоровье населения и среда обитания. 2025. Т. 33. № 2. С. 37–44. doi: 10.35627/2219-5238/2025-33-2-37-44

Features of Induction and Regulation of Immune Response in Conditions of the Intense Educational Process

Dina G. Dianova,¹ Alisa S. Shirinkina,¹ Oleg V. Dolgikh,¹ Dmitry V. Lanin,¹ Larisa V. Kirichenko,² Victor M. Ukhovov²

¹ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,
82 Monastyrskaya Street, Perm, 614045, Russian Federation

² Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,
26 Petropavlovskaya Street, Perm, 614990, Russian Federation

Summary

Introduction: Combined with latent infection and elevated blood levels of low molecular weight chemical compounds, high academic workload can disrupt the balance of immune regulation in secondary school children.

Objective: To evaluate markers of immune regulation in secondary school children having excessive levels of academic pressure.

Materials and methods: The observation group consisted of 43 children attending a comprehensive school with in-depth study of subjects while the reference group comprised 93 children attending a typical comprehensive school. Blood concentrations of formaldehyde were measured using gas chromatography. CD3⁺, CD3⁺CD16⁺56⁺, CD19⁺, and CD8⁺ lymphocytes were determined using flow cytometry. Total IgE and IgG to the Epstein-Barr virus were tested using enzyme immunoassay, IgA, IgM, and IgG concentrations – using the Mancini technique of radial immunodiffusion, and specific IgE antibodies to formaldehyde were detected using the allersorbent test.

Results: Blood formaldehyde concentrations in the observation group were 11 and 3.1 times higher than the normal values and those measured in the reference group, respectively ($p < 0.05$). We found that the levels of CD3⁺ and CD19⁺ lymphocytes were increased in 20 %, and those of immunoglobulins A and G – in 30 % of the adolescents from the observation group with a deficiency of up to 40 % in the number of NKT cells ($p < 0.05$). The production of IgG antibodies to the Epstein-Barr virus in this group was significantly increased by 50 % compared to the reference group. We established the relationship between heavy academic workload and the intensity of immune response to the viral burden (OR = 6.17; 95 % CI: 1.64–11.10) against the background of simultaneously developing reagent tissue damage (total IgE, $\chi^2 = 4.48$; $p < 0.05$).

Conclusion: A distinctive feature of neurohormonal changes in puberty in the context of a highly intensive educational process is not only the excessive stress, but also insufficient protection, high susceptibility of the body to infection, which increases the risk of developing conditions associated with imbalanced induction and regulation of the immune response.

Keywords: immune regulation, academic stress, formaldehyde, Epstein-Barr virus, lymphocyte subpopulation, immunoglobulin.

Cite as: Dianova DG, Shirinkina AS, Dolgikh OV, Lanin DV, Kirichenko LV, Ukhovov VM. Features of induction and regulation of immune response in conditions of the intense educational process. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2025;33(2):37–44. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2025-33-2-37-44

Введение. В последние десятилетия высокая учебная нагрузка и гормонально-личностная перестройка организма вносят значительный вклад в повышение уровня заболеваемости среди школьников, а также в определенной степени определяют изменения профиля патологии. Взаимодействие иммунной и нервной систем, обеспечивают скоординированный ответ организма на изменения гомеостаза и любой внешний фактор, в том числе и на высокую интенсивность учебной деятельности [1, 2]. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что у детей в начальных классах в 12,5 % случаев заболеваемость обуславливают факторы школьной среды, а в 10–11-х классах – в 20,7 % случаев [3, 4]. У детей в среднем школьном возрасте 12–15 лет, который является критическим периодом для иммунной системы ребенка и проявляется незавершенностью адаптационных процессов, на фоне высокой учебной нагрузки возможно развитие иммунной дисрегуляции [5, 6]. В период повышенной напряженности учебного образовательного процесса нарушение согласованного взаимодействия между иммунной и нервной системами во многом способствует развитию или обострению хронических заболеваний – рецидивирующие инфекции, сахарный диабет, аллергические заболевания, гастроэнтерологические нарушения [4, 7, 8, 9]. Так, вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ, EBV) по разным оценкам заражено до 90–95 % населения, а инфицирование ВЭБ главным образом происходит в подростковом и юношеском возрасте [8, 10]. В-лимфоциты и эпителиальные клетки являются основными мишенями для ВЭБ. ВЭБ-инфекция часто является причиной дисфункции в работе иммунной системы и нервной системы, что может обуславливать развитие когнитивных нарушений, энцефалита, менингита, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, опухоли головного мозга, рассеянного склероза, мозжечковой атаксии, однако точные молекулярные механизмы развития патологических процессов не установлены [8, 11, 12]. Результаты ряда исследований продемонстрировали наличие потенциальной возможности ВЭБ вызывать развитие неврологических нарушений даже при латентном течении инфекции, что подтверждено идентификацией мРНК *BZLF1* с помощью полимеразной цепной реакцией (ПЦР) [13]. Установлена способность ВЭБ прямо или опосредованно индуцировать повреждение нейронов посредством инфицированных В-клеток, формировать нейровоспалительный ответ, провоцировать распад миелина, детерминировать дисбаланс процесса пролиферации В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов. Новые научные исследования подтверждают наличие связи между вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) и развитием аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка и синдром Шегрена. Однако механизм, по которому происходит это взаимодействие, остается неизвестным [14]. В последнем десятилетии наблюдается увеличение случаев аллергических заболеваний среди детей [15]. Согласно исследованиям, уровень специфической сенсибилизации, особенно к низкомолекулярным

химическим веществам (НМХС), ассоциированный с интенсивной учебной деятельностью, увеличивается с возрастом и продолжительностью воздействия данного химического агента [7].

Очевидно, изучение особенностей иммунорегуляции у детей в условиях высокой интенсивности учебной деятельности с учетом критических периодов формирования иммунной системы будет способствовать поиску дополнительных методов профилактики и/или своевременного устранения нарушений согласованного взаимодействия между иммунной и нервной системами, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – анализ иммунной регуляции у детей, находящихся в возрасте среднего школьного обучения, в условиях увеличенной учебной нагрузки.

Материалы и методы. При выполнении медико-биологических исследований соблюдены этические принципы Хельсинкской декларации (1975 г., с доп. 2013 г.). Объектами исследования являлись результаты лабораторного обследования 136 учеников городских общеобразовательных школ с различной напряженностью учебного процесса. Группу наблюдения составили 43 ребенка (12 девочек – 27,9 %, 31 мальчик – 72,1 %) $13,42 \pm 0,49$ года, обучающиеся в общеобразовательной школе с углубленным изучением предметов физико-математического цикла (технологический профиль). В группу сравнения вошли 93 ученика (20 девочек – 21,5 %, 73 мальчика – 78,5 %) $12,17 \pm 0,31$ года, обучающиеся в типовой средней общеобразовательной школе (СОШ). Учебный процесс в профильной школе относительно обучения в СОШ характеризуется значительными до 20,0 % дополнительными временными затратами на подготовку домашних заданий, более высокой вовлеченностью в дополнительный образовательный процесс (факультативная нагрузка), менее продолжительным сном [16]. Критерии включения в исследование: ученики 6–7-х классов; отсутствие приема в последние шесть месяцев лекарственных препаратов, изменяющих функциональную активность иммунной системы и лекарственных препаратов, влияющих на центральную нервную систему. Критерии исключения: участие в другом исследовании; нежелание родителей (опекунов) подписать информированное согласие. Все родители (опекуны) детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Идентификация уровня формальдегида в биосредах (кровь) обследуемых детей выполнена методом газовой хроматографии в соответствии с МУК 4.1.2102–4.1.2116–06 на капиллярном газовом хроматографе «Кристалл 2000».

Детекция уровня экспрессии мембранных антигенов $CD3^+$, $CD3^+CD16^+56^+$ (NKT), $CD19^+$, $CD8^+$ на лимфоцитах выполнена технологией проточной цитометрии (прибор FACSCalibur «Becton Dickinson», реагенты «Becton Dickinson»).

Определение содержания IgE специфического к формальдегиду выполнено аллергосорбентным методом, оценка уровня IgE общего и титра антител

к капсидному антигену вируса Эпштейна – Барр (VCA-IgG) – методом иммуноферментного анализа на приборе ELx808IU (BioTek). Методом радиальной иммунодиффузии по Манчини изучена концентрация иммуноглобулинов классов А, М и G.

Процедуры статистического анализа данных выполнены с использованием пакета Statistica 6.0. С помощью статистического критерия Колмогорова – Смирнова определено, что описываемые в работе количественные данные исследования имеют нормальное распределение. Для представления результатов использовались среднее арифметическое значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для проверки нулевых гипотез о равенстве средних значений между двумя независимыми группами применялся двухвыборочный критерий Стьюдента. Проверка нулевых гипотез об отсутствии различий между долями проводилась с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Категориальные переменные описаны в виде относительных частот (%). Для оценки связи исследуемых ответов с воздействием факторов рассчитывали отношение шансов (OR) и 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ).

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является малая выборка, не учтен генетический профиль обследуемых детей, что требует дальнейших исследований по изучению механизмов иммунорегуляции.

Результаты. Установлено, что уровень формальдегида в крови детей, обучающихся в специализированных классах, составляет $0,0547 \pm 0,018$ мкг/см³ ($p < 0,001$) превышает на 3,14 раза показатели, зарегистрированные у школьников из классов без профильного обучения ($0,0174 \pm 0,001$ мкг/см³). Стоит подчеркнуть, что в биологических средах уровень формальдегида у детей из группы наблюдения в 11 раз выше, чем средние значения ($0,005 \pm 0,00144$ мкг/см³), в то время как у детей группы сравнения этот уро-

вень превышает фоновый в 3,5 раза. Исследование иммунного статуса показало, что у детей с повышенной напряженностью учебного процесса наблюдается статистически значимое увеличение уровня CD3⁺-лимфоцитов и CD19⁺-лимфоцитов, как в относительных, так и в абсолютных величинах, в среднем на 1,2 раза, наряду со снижением уровня CD3⁺CD16⁺56⁺-лимфоцитов в 1,4 раза относительно детей группы сравнения. Кроме того, концентрация иммуноглобулинов G и A в сыворотке крови детей исследуемой группы была значительно выше, чем у детей группы сравнения: в 1,2 и 1,4 раза соответственно. Доля проб с повышенным уровнем IgG у детей группы наблюдения составил 23,3 %, что на 1,3 раза выше, чем в группе сравнения, где этот показатель был 18,11% ($\chi^2 = 6,65$; $p = 0,010$). Было установлено, что статистически значимых различий по средним уровням общего иммуноглобулина E между группами не наблюдается. Однако у 48,8 % подростков, обучающихся в профильных классах, повышена концентрация IgE общего по отношению к референтным значениям. При этом только у 30,1 % подростков, обучающихся в классах без профильных предметов, имеются признаки повышения образования реактивного ответа ($\chi^2 = 4,475$; $p = 0,035$).

Исследование анализа крови на наличие антител к антигену ВЭБ продемонстрировало, что у детей, обучающихся в классах с высоким уровнем учебной нагрузки, показатели статистически значительно выше ($p = 0,010$) более чем в 1,5 раза по сравнению с группой, где учебная нагрузка считается оптимальной. Уровни специфических иммуноглобулинов G к капсидному белку ВЭБ превышают референтный интервал в обеих группах, в группе сравнения кратность превышения составила 8,6 раза, а в группе наблюдения – 14,1 раза ($p = 0,020$). Отношение шансов показывает у детей группы наблюдения связь значительной интенсивности образовательного процесса с повышением титра

Таблица. Анализ иммунной реакции у детей с различной степенью учебной нагрузки ($M \pm m$)

Table. Analysis of the immune response in children with different academic workloads ($M \pm m$)

Показатели / Indices	Референтный интервал / Normal range	Группа сравнения / Reference group $n = 93$	Группа наблюдения / Observation group $n = 43$	p
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺ , 10 ⁹ /л / CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,09–0,59	$0,35 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,051$	0,020
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺ , %	5–27	$17,22 \pm 1,40$	$12,70 \pm 2,26$	<0,001
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л / CD19 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,09–0,59	$0,31 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,06$	0,020
CD19 ⁺ , %	5–27	$15,48 \pm 1,26$	$18,47 \pm 2,28$	0,030
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л / CD3 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,69–2,54	$1,20 \pm 0,10$	$1,38 \pm 0,12$	0,030
CD3 ⁺ , %	55–84	$58,53 \pm 1,67$	$64,53 \pm 2,86$	<0,001
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л / CD8 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,19–1,14	$0,49 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,06$	0,480
CD8 ⁺ , %	13–41	$23,89 \pm 1,71$	$24,80 \pm 2,77$	0,580
IgG, г/дм ³ / IgG, g/dm ³	10,96–16	$12,27 \pm 0,58$	$14,22 \pm 1,19$	<0,001
IgM, г/дм ³ / IgM, g/dm ³	1,26–2,2	$1,34 \pm 0,08$	$1,42 \pm 0,10$	0,260
IgA, г/дм ³ / IgA, g/dm ³	1,17–2,2	$1,63 \pm 0,12$	$2,24 \pm 0,27$	<0,001
IgE общий, МЕ/см ³ / Total IgE, IU/cm ³	0–49,9	$167,01 \pm 56,49$	$244,20 \pm 88,35$	0,150
IgE специфический к формальдегиду, МЕ/мл / Specific IgE to formaldehyde, IU/mL	0–1,5	$0,26 \pm 0,059$	$0,29 \pm 0,049$	0,490
Антитела к ВЭБ, у.е. / Antibodies to EBV, c.u.	0–5,0	$42,88 \pm 9,29$	$70,32 \pm 19,75$	0,010

Примечание: p – уровень значимости различий между группами по средним.

Note: p is the level of significance of differences between the group means.

анти-ВЭБ антител ($OR = 6,17$ 95% ДИ (1,64–11,10)). В группе наблюдения уровень проб с повышенным содержанием антител к вирусу Эпштейна – Барр в биологических материалах детей достиг 85,73 %, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 59 % ($\chi^2 = 90,73$; $p = 0,020$).

Обсуждение. Иммунная система отвечает за генетическую индивидуальность организма и жизнеобеспечение организма. В различные возрастные периоды механизмы врожденного и приобретенного иммунитета имеют специфические особенности, позволяющие организму формировать адекватную последовательную реакцию на происходящие события и адаптироваться к окружающей среде. Это так называемые критические возрастные этапы развития, когда у детей повышается риск развития нарушений в работе регуляторных систем организма. Так, одним из критических периодов для организма является подростковый возраст, время полового созревания и высокого объема учебной деятельности, особенно в учебных учреждениях с профильным изучением предметов [4]. В данный период отмечается изменение соотношения субпопуляций лимфоцитов, уменьшение массы лимфоидных органов. Клетками-мишенями для половых гормонов (андрогены и эстрогены) являются клетки иммунной системы. Под влиянием андрогенов отмечается ингибирование клеточного иммунитета с активацией гуморального ответа [17]. Андрогены увеличивают созревание В-клеток, при этом максимальная чувствительность лимфоцитов к гормонам отмечена во время их развития в костном мозге [18]. Показано, что В-лимфоциты, в отличие от $CD4^+$ -лимфоцитов и $CD8^+$ -лимфоцитов, имеют на своей мембране более высокую плотность эстрогеновых рецепторов. Установлено, что эстрогены вызывают сдвиг иммунитета в сторону Th2 ответа и гиперпродукцию антител [19]. Однако эффекты андрогенов и эстрогенов на иммунную систему зависят от типа клетки и ее тканевой принадлежности, фазы клеточного цикла и т. д. [18]. В подростковом возрастном периоде свойством нервной системы является психоэмоциональное напряжение, обусловленное, в том числе повышенной учебной деятельностью. У детей среднего школьного возраста отмечена неустойчивость: длительное и усиленное влияние раздражителей вызывает со стороны нервной системы избыточное возбуждение и торможение. Для многих цитокинов доказано участие в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем. В частности, клетки нервной системы экспрессируют рецепторы для интерлейкинов, интерферонов, фактора некроза опухоли. Продemonстрировано нелинейное взаимоотношение между отделами нервной системы и отдельными субпопуляциями лимфоцитов. Например, в возрасте 12–13 лет повышение количества $CD8^+$ -лимфоцитов сопряжено со значительной активацией парасимпатического отдела вегетативного отдела нервной системой, а увеличение $CD20^+$ -лимфоцитов – с возбуждением симпатического отдела [20]. В условиях стресса отмечено повышение уровня В-лимфоцитов [1]. В настоящем исследовании у детей обнаружен субпо-

пуляционный дисбаланс (повышение процентного содержания $CD19^+$ -лимфоцитов, $CD3^+$ -лимфоцитов и снижение NKT), активация гуморального звена и предпосылки девиации иммунного ответа в сторону Th2-типа, что согласуется с литературными данными.

ВЭБ в латентной фазе длительно сохраняется в организме, однако его реактивация возможна в условиях иммуносупрессии или стресса. Полагают, что активными участниками защитного механизма организма от ВЭБ являются натуральные киллеры (NK), цитотоксические Т-лимфоциты, лимфоциты с хелперной активностью, фагоцитирующие клетки. Активируемые NKT-клетками натуральные киллеры и $CD8^+$ -лимфоциты посредством лизиса уничтожают опухолевые клетки и клетки, зараженные вирусом; продуцируемый NKT-клетками интерферон- γ усиливает цитотоксический эффект NK, которые инициируют апоптотическую гибель инфицированных вирусом клеток-мишеней. В системе *in vivo* продемонстрировано, что животные с нокаутом гена *CD1d* имеют высокий риск заражения цитомегаловирусной инфекцией и вирусом герпеса HSV-1 [21]. Необходимо отметить, что взаимодействие между врожденным и приобретенным иммунитетом имеет решающее значение для эффективного иммунного ответа на внедрение вируса. Однако ВЭБ способен косвенно подавлять активность натуральных киллеров и фагоцитов, стимулируя миелоидные супрессорные клетки (MDSC) через белок LMP-1 [14]. ВЭБ изменяет презентацию антигенов HLA I и II на клетках, что нарушает ответ $CD8$ -лимфоцитов и $CD4$ -лимфоцитов на инфицирование. Лимфоциты, имеющие на своей мембране одновременно $CD3$ -, $CD16$ - и $CD56$ -рецептор, продуцируют широкий спектр медиаторов, обладающие как противовоспалительной активностью, так и противовоспалительной активностью – IL2, IL4, IL17, TNF, IFN- γ , MCP-1 [22]. Показано участие NKT в модификации как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [22]. Лимфоциты, имеющие на мембранные антигены $CD3$, $CD16$ и $CD56$, в ряде случаев способны снижать интенсивность иммунного ответа, т. е. осуществлять регуляторную роль. Полагают, что соотношение $CD8^+$ -клеток и клеток с киллерной активностью регулируются колебательно, т. е. при повышении уровня $CD8^+$ -клеток уменьшается количество киллеров, и наоборот. В период ВЭБ-инфицирования такие колебания численности данных клеточных субпопуляций позволяют организму координировать иммунологические события и минимизировать повреждение тканей [23]. Возможно, выявленное в данном исследовании особенности развития иммунного ответа, а именно сдвиг в субпопуляционном составе – повышение содержания лимфоцитов, несущих на мембране $CD3^+$ -рецептор, который необходим при регистрации и передаче антигенного сигнала при активации Т-лимфоцитов и определение цитотоксических лимфоцитов в диапазоне референтных значений на фоне дефицита NKT отражает пластичность иммунной системы у детей в условиях напряженности учебного процесса, ассоциированного

с напряженностью иммунного ответа на вирус Эпштейна – Барр. Однако дисбаланс между компонентами иммунной системы, спровоцированный дополнительными негативными факторами, повышает риск развития нарушения адаптационных возможностей организма.

Ядерный белок EBNA2, трансактивирующий фактор вирусной экспрессии генов, способствует преобразованию нормальных В-клеток в бессмертные клетки и обуславливает неконтролируемый рост инфицированных клеток. ВЭБ-инфицирование В-лимфоцитов происходит на самых ранних стадиях их дифференцировки, т. к. про-, пре-, незрелые и зрелые клетки экспрессируют CD21-рецептор с участием которого происходит связывание с gp350 [24]. Уникальный поверхностный гликопротеин gp350 вируса блокирует взаимодействие между системой комплемента и В-лимфоцитом, в итоге последние не имеют возможности идентифицировать вирусную частицу и адекватно отвечать на воздействие [14]. В случае эффективной работы иммунной системы иммортализация В-лимфоцитов строго контролируется цитотоксическими клетками. Однако при развитии иммуносупрессии или в условиях стресса происходит процесс реактивации ВЭБ [14]. Факторы стресса дифференцированно действуют на клетки адаптивного иммунитета, ингибируя клеточный (Th1) и вызывая чрезмерный гуморальный (Th2) ответ [1]. Гиперпродукция антител может усилить хроническое воспаление и участвовать в развитии аллергопатологии. Установлено, что в организме человека общее количество клеток, продуцирующих IgA, значительно больше клеток-продуцентов IgG и IgM. При этом продолжительность жизни клеток, синтезирующих IgA и локализованных в кишечнике, составляет 10–20 лет, что значительно больше по сравнению со временем существования клеток, продуцирующими IgG или IgM [24]. В подростковом возрасте уровни сывороточного IgA достигают уровня взрослых. Сегодня нет подтверждения того, что высокий титр антител иммуноглобулина класса А указывает на эффективную защиту от ВЭБ-инфицирования. Напротив, сегодня полагают, что избыток IgA опосредует риск развития ВЭБ-ассоциированных заболеваний [25]. Существуют доказательства, что максимальное образование сывороточного IgA происходит при первичном инфицировании ВЭБ и, вероятно, в результате литической репликации вируса [26]. Гиперглобулинемия G возможна, например, после латентного ВЭБ-инфицирования или на фоне каких-либо других хронических инфекционных заболеваний. Результаты, представленные в исследовании, верифицируются современными научными данными. Так, рядом исследований показано, что у обучающихся старших классов повышается уровень специфической сенсибилизации к НМХС по сравнению со школьниками младших классов. Обнаружена Th2-диверсия иммунного ответа и гиперпродукция специфического иммуноглобулина класса Е к формальдегиду у школьников 6–7-х классов с высокой учебной нагрузкой в условиях хронической низкоуровневой экспозиции формальдегидом [7]. Выдвигаемая нами гипотеза

формирования биоконтаминации формальдегидом в условиях повышенной напряженности учебной нагрузки теоретически может основываться на необходимости дополнительной затраты времени на факультативную и домашнюю подготовку к занятиям с учетом их профильности, что вынуждает учеников находиться в помещении в условиях гипоксигенации и известного феномена накопления концентрации вредных веществ. У подростков на фоне высокой напряженности учебной деятельности и скомпрометированных избыточным содержанием в крови формальдегида иммуноглобулиновый профиль характеризуется: значительным уровнем IgA и IgG; повышенным количеством антител IgG к капсидному белку вируса Эпштейна – Барр, что подтверждает реактивацию ВЭБ-инфицирования или перенесенный ранее инфекционный процесс, спровоцированный ВЭБ; предпосылками к развитию реактивного повреждения тканей.

Заключение. Таким образом, у детей среднего школьного возраста, обучающихся в общеобразовательной школе с углубленным изучением предметов, к особенностям иммунного ответа следует отнести дисбаланс субпопуляционного состава лимфоцитов и иммуноглобулинового профиля, что выражается в достоверном повышении на 20 % содержание CD3⁺-лимфоцитов и CD19⁺-лимфоцитов при дефиците до 40 % количества НКТ-лимфоцитов, гипергамма-глобулинемией фракций А и G в среднем на 30 % по сравнению с результатами, полученными у подростков, обучающиеся в типовой средней общеобразовательной школе ($p < 0,05$). Отмечено, что у школьников в условиях повышенной напряженности учебного процесса, ассоциированного с напряженностью иммунной реакции на ВЭБ, и скомпрометированных избыточным содержанием в крови формальдегида, статистически значимо повышена на 50 % концентрация IgG к капсидному антигену ВЭБ и прослеживается тенденция к повышению IgE общего относительно значений, идентифицированных в группе сравнения ($p < 0,05$). У подростков в условиях высокой интенсивности учебной деятельности, с избыточным содержанием в крови низкомолекулярных химических соединений и высоким уровнем специфических антител к ВЭБ, при дополнительных негативных воздействиях, возможно, развитие в дальнейшем острых и хронических нарушений здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Turner L, Galante J, Vainre M, Stochl J, Dufour G, Jones PB. Immune dysregulation among students exposed to exam stress and its mitigation by mindfulness training: Findings from an exploratory randomised trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):5812. doi: 10.1038/s41598-020-62274-7
2. Долгих О.В., Дианова Д.Г., Никоношина Н.А. Сравнительная оценка продукции тиреотропного гормона, кортизола и серотонина как маркеров нейроэндокринной регуляции процессов адаптации к особенностям учебного процесса у мальчиков-школьников различных возрастных групп // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2023. Т. 102. № 6. С. 152–159.
3. Методические материалы. Серия «Школьная медицина и гигиена» в 5-ти частях. Часть 1. Предупреждение

- рисков нарушения здоровья школьников. М.: Изд-во ФГБНУ «ИВФ РАО», 2023. 17 с.
4. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н., Макарова С.Г., Маслова О.И. Синдром высоких учебных нагрузок у детей школьного и подросткового возраста // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14. № 1. С. 7-23. doi: 10.15690/PF.V14I1.1697
 5. Sakhvadze D, Jandieri G, Sakhvadze G, Saralidze B. Kelvin-Helmholtz effect during hydro-vacuum dispersion of metallurgical melts. In: *Concepts for the Development of Society's Scientific Potential: Proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference, Prague, Czech Republic, January 19–20, 2024*. InterConf; 2024;(185):493-497. doi: 10.51582/interconf.19-20.01.2024.059
 6. Сетко Н.П., Булычева Е.В., Сетко И.А. Формирование стресса и его проявления у учащихся старших классов в условиях действия различного уровня напряженности учебного процесса // Профилактическая медицина. 2019. № 22(6). С. 61–66. doi: 10.17116/profmed20192206261
 7. Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности специфической сенсибилизации к гаптенам и иммунный статус у обучающихся различных возрастных групп // Российский иммунологический журнал. 2020. Т. 20. № 2. С. 209–216.
 8. Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L. Epstein-Barr virus and neurological diseases. *Front Mol Biosci*. 2022;8:816098. doi: 10.3389/fmolb.2021.816098
 9. Zaitseva NV, Dolgikh OV, Dianova DG. Exposure to airborne nickel and phenol and features of the immune response mediated by E and G immunoglobulins. *Health Risk Analysis*. 2023;(2):160-168. doi: 10.21668/health.risk/2023.2.16.eng
 10. Львов Н.Д., Дудукина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2013. № 3 (4). С. 24–31.
 11. Hedström AK, Huang J, Brenner N, et al. Smoking and Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis development. *Sci Rep*. 2020;10(1):10960. doi: 10.1038/s41598-020-67883-w
 12. Lupia T, Milia MG, Atzori C, et al. Presence of Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid is associated with greater HIV RNA and inflammation. *AIDS*. 2020;34(3):373-380. doi: 10.1097/QAD.0000000000002442
 13. Lee GH, Kim J, Kim HW, Cho JW. Clinical significance of Epstein-Barr virus in the cerebrospinal fluid of immunocompetent patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;202:106507. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106507
 14. Silva JM, Alves CEC, Pontes GS. Epstein-Barr virus: The mastermind of immune chaos. *Front Immunol*. 2024;15:1297994. doi: 10.3389/fimmu.2024.1297994
 15. Lv JJ, Kong XM, Zhao Y, et al. Global, regional and national epidemiology of allergic disorders in children from 1990 to 2019: Findings from the Global Burden of Disease study 2019. *BMJ Open*. 2024;14(4):e080612. doi: 10.1136/bmjopen-2023-080612
 16. Штина И.Е., Валина С.Л., Устинова О.Ю., Эйфельд Д.А., Зенина М.Т. Особенности вегетативного и тиреоидного статуса у школьников при различной напряженности учебного процесса // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98. № 2. С. 183–188. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-183-188>.
 17. Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю., Канашкова Т.А. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма // Медицинские новости. 2009. № 5. С. 7–16.
 18. Ainslie RJ, Simitsidellis I, Kirkwood PM, Gibson DA. RISING STARS: Androgens and immune cell function. *J Endocrinol*. 2024;261(3):e230398. doi: 10.1530/JOE-23-0398
 19. Harding AT, Heaton NS. The impact of estrogens and their receptors on immunity and inflammation during infection. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):909. doi: 10.3390/cancers14040909
 20. Сорокин О.В. Нелинейный характер взаимоотношений между активностью отделов вегетативной нервной системы и параметрами, характеризующими состояние иммунной системы у здоровых детей младшего подросткового возраста // Сибирский научный медицинский журнал. 2007. № 6. С. 49–54.
 21. Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. NKT-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа // Онкогематология. 2010. № 4. С. 39–47.
 22. Letafati A, Ardekani OS, Naderisemiromi M, et al. Uncovering dynamic mechanisms of natural killer cells in viral infections: Insights and implications. *Viral J*. 2024;21(1):18. doi: 10.1186/s12985-024-02287-0
 23. Zhang Y, Huang C, Zhang H, et al. Characteristics of immunological events in Epstein-Barr virus infection in children with infectious mononucleosis. *Front Pediatr*. 2023;11:1060053. doi: 10.3389/fped.2023.1060053
 24. Mestecky J, Julian BA, Raska M. IgA nephropathy: Pleiotropic impact of Epstein-Barr virus infection on immunopathogenesis and racial incidence of the disease. *Front Immunol*. 2023;14:1085922. doi: 10.3389/fimmu.2023.1085922
 25. Liu KL, Hsu WL, Bu W, et al. Association between antibodies that bind Epstein-Barr virus (EBV) gp350 and gH/gL and shedding of EBV in saliva from nasopharyngeal carcinoma multiplex family members in Taiwan. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(9):ofae464. doi: 10.1093/ofid/ofae464
 26. Bhaduri-McIntosh S, Landry ML, Nikiforow S, Rotenberg M, El-Guindy A, Miller G. Serum IgA antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) early lytic antigens are present in primary EBV infection. *J Infect Dis*. 2007;195(4):483-492. doi: 10.1086/510916

REFERENCES

1. Turner L, Galante J, Vainre M, Stochl J, Dufour G, Jones PB. Immune dysregulation among students exposed to exam stress and its mitigation by mindfulness training: Findings from an exploratory randomised trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):5812. doi: 10.1038/s41598-020-62274-7
2. Dolgikh OV, Dianova DG, Nikonoshina NA. Comparative evaluation of thyroid-stimulating hormone, cortisol and serotonin production as the neuroendocrine regulation markers of adaptation processes to the peculiarities of the educational process in male schoolchildren of different age groups. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2023;102(6):152-159. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-152-159
3. Method Guidelines. School Medicine and Hygiene Series (in 5 parts). [Part 1: Prevention of Risks of Health Disorders in Schoolchildren.] Moscow: IVF RAO Publ.; 2023. (In Russ.)
4. Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, Zakharova IN, Makarova SG, Maslova OI. Syndrome of high academic loads in school-aged children and adolescents. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2017;14(1):7-23. (In Russ.) doi: 10.15690/PF.V14I1.1697
5. Sakhvadze D, Jandieri G, Sakhvadze G, Saralidze B. Kelvin-Helmholtz effect during hydro-vacuum dispersion of metallurgical melts. In: *Concepts for the Development of Society's Scientific Potential: Proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference, Prague, Czech Republic, January 19–20,*

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2025-33-2-37-44>
Original Research Article

2024. InterConf; 2024;(185):493-497. doi: 10.51582/interconf.19-20.01.2024.059
6. Setko NP, Bulychева EV, Setko IA. The formation of stress and its manifestation in senior school pupils under various tensions in the educational process. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(6-2):61-66. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20192206261
 7. Dolgikh OV, Dianova DG. Features of hapten specific sensitization and immune status in different student age groups. *Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*. 2020;23(2):209-216. (In Russ.) doi: 10.46235/1028-7221-266-FOH
 8. Zhang N, Zuo Y, Jiang L, Peng Y, Huang X, Zuo L. Epstein-Barr virus and neurological diseases. *Front Mol Biosci*. 2022;8:816098. doi: 10.3389/fmolb.2021.816098
 9. Zaitseva NV, Dolgikh OV, Dianova DG. Exposure to airborne nickel and phenol and features of the immune response mediated by E and G immunoglobulins. *Health Risk Analysis*. 2023;(2):160-168. doi: 10.21668/health.risk/2023.2.16.eng
 10. Lvov ND, Dudukina EA. Key issues of current and diagnosis of Epstein-Barr virus infection. *Infektsionnye Bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2013;(3(4)):24-32. (In Russ.)
 11. Hedström AK, Huang J, Brenner N, et al. Smoking and Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis development. *Sci Rep*. 2020;10(1):10960. doi: 10.1038/s41598-020-67883-w
 12. Lupia T, Milia MG, Atzori C, et al. Presence of Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid is associated with greater HIV RNA and inflammation. *AIDS*. 2020;34(3):373-380. doi: 10.1097/QAD.0000000000002442
 13. Lee GH, Kim J, Kim HW, Cho JW. Clinical significance of Epstein-Barr virus in the cerebrospinal fluid of immunocompetent patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;202:106507. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106507
 14. Silva JM, Alves CEC, Pontes GS. Epstein-Barr virus: The mastermind of immune chaos. *Front Immunol*. 2024;15:1297994. doi: 10.3389/fimmu.2024.1297994
 15. Lv JJ, Kong XM, Zhao Y, et al. Global, regional and national epidemiology of allergic disorders in children from 1990 to 2019: Findings from the Global Burden of Disease study 2019. *BMJ Open*. 2024;14(4):e080612. doi: 10.1136/bmjopen-2023-080612
 16. Shtina IE, Valina SL, Ustinova OYu, Eisfeld DA, Zenina MT. Peculiarities of autonomous and thyroidal state in school children under different intensity of educational process. *Gigiena i Sanitariya*. 2019;98(2):183-188. (In Russ.) doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-183-188
 17. Titov LP, Kirilchik EYu, Kanashkova TA. [Features of the structure, development and functioning of the immune system of a child.] *Meditsinskie Novosti*. 2009;(5):7-16. (In Russ.)
 18. Ainslie RJ, Simitsidellis I, Kirkwood PM, Gibson DA. RISING STARS: Androgens and immune cell function. *J Endocrinol*. 2024;261(3):e230398. doi: 10.1530/JOE-23-0398
 19. Harding AT, Heaton NS. The impact of estrogens and their receptors on immunity and inflammation during infection. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):909. doi: 10.3390/cancers14040909
 20. Sorokin OV. Non-linear relationship between the activity of autonomic nervous system departments and the quantitative and functional characteristics of peripheral blood mononuclear cells from healthy adolescents. *Byulleten' Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2007;27(6):49-54. (In Russ.)
 21. Akinfiyeva OV, Bubnova LN, Bessmeltsev SS. NKT cells: Characteristic features and functional significance in the immune response regulation. *Onkologematologiya*. 2010;5(4):39-47. (In Russ.)
 22. Letafati A, Ardekani OS, Naderisemiromi M, et al. Uncovering dynamic mechanisms of natural killer cells in viral infections: Insights and implications. *Viral J*. 2024;21(1):18. doi: 10.1186/s12985-024-02287-0
 23. Zhang Y, Huang C, Zhang H, et al. Characteristics of immunological events in Epstein-Barr virus infection in children with infectious mononucleosis. *Front Pediatr*. 2023;11:1060053. doi: 10.3389/fped.2023.1060053
 24. Mestecky J, Julian BA, Raska M. IgA nephropathy: Pleiotropic impact of Epstein-Barr virus infection on immunopathogenesis and racial incidence of the disease. *Front Immunol*. 2023;14:1085922. doi: 10.3389/fimmu.2023.1085922
 25. Liu KL, Hsu WL, Bu W, et al. Association between antibodies that bind Epstein-Barr virus (EBV) gp350 and gH/gL and shedding of EBV in saliva from nasopharyngeal carcinoma multiplex family members in Taiwan. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(9):ofae464. doi: 10.1093/ofid/ofae464
 26. Bhaduri-McIntosh S, Landry ML, Nikiforow S, Rotenberg M, El-Guindy A, Miller G. Serum IgA antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) early lytic antigens are present in primary EBV infection. *J Infect Dis*. 2007;195(4):483-492. doi: 10.1086/510916

Сведения об авторах:

Дианова Дина Гумаровна – д.м.н., старший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; e-mail: dianovadina@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0170-1824>.

Ширинкина Алиса Сергеевна – научный сотрудник лаборатории иммуногенетики отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; e-mail: shirinkina.ali@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7166-2448>.

✉ **Долгих Олег Владимирович** – д.м.н., профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; e-mail: oleg@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>.

Ланин Дмитрий Владимирович – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела иммунобиологической диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; e-mail: dlan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1557-0589>.

Кириченко Лариса Викторовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гигиены медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; e-mail: lkv-7@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6306-1757>.

Ухабов Виктор Максимович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии человека ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; e-mail: rector@psma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-7850>.

Информация о вкладе авторов: разработка концепции и дизайна исследования: Дианова Д.Г., Долгих О.В.; сбор и обработка данных: Ширинкина А.С.; анализ и интерпретация результатов: Дианова Д.Г., Долгих О.В.; написание текста

рукописи: *Дианова Д.Г., Ширинкина А.С.*; редактирование рукописи: *Долгих О.В., Ланин Д.В., Кириченко Л.В., Ухабов М.В.* Все авторы рассмотрели результаты и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике «Локальный этический комитет ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» № 5 от 20.04.2023. Родители (или опекуны) подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья получена: 18.12.24 / Принята к публикации: 10.02.25 / Опубликовано: 28.02.25

Author information:

Dina G. **Dianova**, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; e-mail: dianovadina@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0170-1824>.

Alisa S. **Shirinkina**, Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; e-mail: shirinkina.ali@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7166-2448>.

✉ Oleg V. **Dolgikh**, Dr. Sci. (Med.), 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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>.

Dmitry V. **Lanin**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Immunobiological Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; e-mail: dlan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1557-0589>.

Larisa V. **Kirichenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hygiene, Faculty of Preventive Medicine, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner; e-mail: lkv-7@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6306-1757>.

Victor M. **Ukhabov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Hygiene and Human Ecology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner; e-mail: rector@psma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-7850>.

Author contributions: study conception and design: *Dianova D.G., Dolgikh O.V.*; data collection: *Shirinkina A.S.*; analysis and interpretation of results: *Dianova D.G., Dolgikh O.V.*; draft manuscript preparation: *Dianova D.G., Shirinkina A.S.*; editing: *Dolgikh O.V., Lanin D.V., Kirichenko L.V., Ukhabov M.V.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: The study design was approved by the Local Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (protocol No. 5 of April 20, 2023). Parents or guardians gave written informed consent for their children's participation in the study.

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: December 18, 2024 / Accepted: February 10, 2025 / Published: February 28, 2025