

Читать
онлайн
Read
online

Долгих О.В., Зайцева Н.В., Субботина А.А., Казакова О.А., Аликина И.Н.

Биомаркёры стресса у детей с астеническим синдромом, ассоциированным с контаминацией биосред алюминием и полиморфизмом A/G гена серотонинового рецептора HTR2A (rs7997012)

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. Загрязнение атмосферы тяжёлыми металлами, в том числе алюминием, формирует накопление металла в организме ребёнка и довольно рано приводит к декомпенсации слабых генетически наследуемых систем организма, в том числе нервной системы.

Материалы и методы. Обследованы дети 4–7 лет с астеническим синдромом (86 человек). В группу наблюдения вошли 52 ребёнка, которые проживали и посещали детские дошкольные учреждения, расположенные в зоне влияния источников выбросов предприятия по производству алюминия (доза, формируемая выбросами предприятия цветной металлургии, $5,65 \cdot 10^{-5}$ мг/(кг · день). Группу сравнения составили 34 ребёнка, проживающие на условно чистой территории (среднесуточная доза аэрогенной экспозиции алюминием равна $3 \cdot 10^{-6}$ мг/(кг · день). У детей отбирали мочу для исследования содержания алюминия, кровь (определяли серотонин, кортизол) и буккальный эпителий (ген HTR2A rs7997012). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что у детей группы наблюдения значимо повышено содержание алюминия в моче: в 1,3 раза по отношению к детям группы сравнения ($0,012 \pm 0,0001$ и $0,0092 \pm 0,0012$ соответственно). Также достоверно повышена частотность минорного аллеля G гена серотонинового рецептора HTR2A (rs7997012): в 1,6 раза выше, чем в группе сравнения. Это увеличивает риск формирования астенического синдрома в 1,86 раза [OR = 1,86; 95% CI (1,02–3,67)] и сопровождается снижением уровня серотонина ($130,28 \pm 32,42$ и $183,35 \pm 34,57$ нг/мл соответственно) и повышением уровня кортизола ($278,08 \pm 25,9$ и $191,28 \pm 21,62$ нмоль/см³ соответственно).

Ограничения исследования. Ограничение исследования заключается в использовании относительно небольшой выборки, а из-за сложности регуляторных механизмов данные могут не воспроизвестись при повторных исследованиях.

Заключение. У детей с повышенным уровнем контаминации мочи алюминием в условиях его аэрогенного поступления в дозе $5,65 \cdot 10^{-5}$ мг/(кг · день) замена A/G гена HTR2A (rs7997012) увеличивает риск формирования астенического синдрома в 1,86 раза [OR = 1,86; 95% CI (1,02–3,67)], особенностью которого будет длительность рецидива, а биомаркёром станет дисбаланс показателей формирования стресса — кортизола и серотонина.

Ключевые слова: астенический синдром; контаминация биосред алюминием; детское население; серотонин; кортизол; ген HTR2A (rs7997012)

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (протокол № 5 от 03 июня 2022 г.).

Согласие пациентов. До начала обследования представители пациентов подписали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Гигиена и санитария».

Для цитирования: Долгих О.В., Зайцева Н.В., Субботина А.А., Казакова О.А., Аликина И.Н. Биомаркёры стресса у детей с астеническим синдромом, ассоциированным с контаминацией биосред алюминием и полиморфизмом A/G гена серотонинового рецептора HTR2A (rs7997012). Гигиена и санитария. 2023; 102(10): 1104–1107. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-10-1104-1107> <https://elibrary.ru/foajbn>

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: oleg@fcrisk.ru

Участие авторов: Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Субботина А.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Казакова О.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Аликина И.Н. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 21.08.2023 / Принята к печати: 26.09.2023 / Опубликовано: 20.11.2023

Oleg V. Dolgikh, Nina V. Zaitseva, Alena A. Subbotina, Olga A. Kazakova, Inga N. Alikina Biomarkers of stress in children with asthenic syndrome associated with aluminum contamination in biological media and A/G polymorphism of the HTR2A (rs7997012) serotonin receptor gene

Federal Scientific Center of Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Federal Service for Surveillance
over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Perm, 614045 Russian Federation

Introduction. Ambient air pollution with heavy metals, included aluminum, creates their elevated levels in children and leads to rather early decompensation of weak genetically heritable systems of the body including the nervous system.

Materials and methods. We examined eighty six 4–7 years children with asthenic syndrome. Fifty two of them (the test group) lived and attended preschool facilities in a zone influenced by emissions from aluminum production (a dose created by a non-ferrous metallurgic plant is $5.65 \cdot 10^{-5}$ mg/(kg · day)). The reference group was made of 34 children who lived on a conditionally clean territory and were exposed to airborne aluminum in a dose of $3.0 \cdot 10^{-6}$ mg/(kg · day). Within this study, there were examined several children's biological media including urine (aluminum), blood (serotonin and cortisol), and buccal epithelium (HTR2A rs7997012 gene). Differences were considered to be significant at a $p < 0.05$.

Results. We established statistically significantly higher aluminum levels in urine (1.3 times higher) in the test group against the reference one (0.012 ± 0.0001 and 0.0092 ± 0.0012 respectively); authentically higher prevalence of the minor allele G of the HTR2A (rs7997012) serotonin receptor gene (authentically 1.6 times higher in the test group against the reference one). Both these factors create an elevated risk of asthenic syndrome, 1.86 times higher in the test group ($OR=1.86$; $95\%CI(1.02-3.67)$) together with lower serotonin levels (130.28 ± 32.42 ng/ml and 183.35 ± 34.57 ng/ml respectively) and higher cortisol levels (278.08 ± 25.90 nmol/cm³ and 191.28 ± 21.62 nmol/cm³ respectively).

Limitations. The limitation is application of the identified stress biomarkers for diagnostics of nervous system disorders that manifest themselves in children through asthenic syndrome associated with exposure to aluminum.

Conclusion. A/G replacement of the HTR2A (rs7997012) gene creates a 1.86 times higher risk of asthenic syndrome ($OR=1.86$; $95\%CI(1.02-3.67)$) for children with elevated aluminum levels in urine under inhalation exposure to it in a dose equal to $5.65 \cdot 10^{-5}$ mg/kg · day). The disease would have such a peculiarity as longer recurrence and its biomarkers include an imbalance between indicators of a developing stress, cortisol, and serotonin.

Keywords: asthenic syndrome; aluminum contamination in biological media; children; serotonin; cortisol; HTR2A (rs7997012) gene

Compliance with ethical standards. The study was accomplished in compliance with the WMA Declaration of Helsinki (revised in 2013) and approved by the local ethics committee of the Federal Scientific Center of Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing – Protocol No. 5 of June 03, 2022.

Consent. Each participant (or their legal representative) gave an informed voluntary consent to take part in the study and to their personal medical data being published in impersonal form in the Hygiene and Sanitation journal

For citation: Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Subbotina A.A., Kazakova O.A., Alikina I.N. Biomarkers of stress in children with asthenic syndrome associated with aluminum contamination in biological media and A/G polymorphism of the HTR2A (rs7997012) serotonin receptor gene. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2023; 102(10): 1104–1107. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-10-1104-1107> <https://elibrary.ru/foajbn> (In Russ.)

For correspondence: Oleg V. Dolgikh, MD, PhD, DSci., Head of Department of Immunobiological Diagnostics of Federal Scientific Center of Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Perm, 614045 Russian Federation. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Contributions: Dolgikh O.V. – study design and concept, editing the text; Zaitseva N.V. – study design and concept, editing the text; Subbotina A.A. – data collection and analysis, statistical analysis, writing the text; Kazakova O.A. – data collection and analysis, statistical analysis, writing the text; Alikina I.N. – data collection and analysis, statistical analysis, writing the text. 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: August 28, 2023 / Accepted: September 26, 2023 / Published: November 20, 2023

Введение

Формирование здоровья детей и подростков во многом зависит от качества среды обитания. Несоответствие нагрузкам факторов среды обитания функциональным возможностям организма ребёнка может привести к отклонениям в растущем организме [1]. В настоящее время у детей широко распространены различные нарушения в работе нервной системы [2]. Одно из часто встречающихся расстройств – астенический синдром, который проявляется такими симптомами, как тревожный сон, общая утомляемость, рассеянность, раздражительность, головные боли, плохое настроение и др. [3]. По разным данным, распространённость данного состояния составляет от 3 до 15% [4, 5].

Алюминий как токсикант действует на многие системы организма, потому что легко образует соединения с белками и накапливается в почках, костной и нервной тканях, обладает мутагенным эффектом [6]. Большая часть алюминия выводится с мочой, и некоторые исследователи рассматривают его концентрацию в моче как индикаторный показатель экзогенного ингаляционного поступления. Накопление алюминия в организме может влиять на холинэргическую передачу нервного импульса. Клиническими проявлениями нейротоксического действия алюминия являются нарушения двигательной активности, судороги, снижение или потеря памяти, психопатические реакции, трудности в обучении, склонность к депрессии, энцефалопатии [7–9].

Важными задачами гигиенической науки являются оценка и последующее динамическое наблюдение за возможными отрицательными генетическими последствиями воздействия химических факторов окружающей среды и антропогенной деятельности, а также снижение вероятности возникновения медицинских и биологических последствий для человека в условиях изменённой генетики как показателя повышенной индивидуальной чувствительности к факторной нагрузке [10, 11].

Серотонин (5-гидрокситриптамин), выполняя функции нейротрансмиттера и тканевого гормона, участвует в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма, играет значительную роль в поддержании

гомеостаза. Характеризуя широкий спектр биологического действия серотонина, следует отметить, что он модулирует процессы высшей нервной деятельности, вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, сосудов, оказывает выраженное влияние на миокард и другие органы и системы организма [12].

Повышение серотонинергической активности создаёт в коре головного мозга ощущение подъёма настроения, а недостаток серотонина вызывает снижение настроения и депрессию. Серотонин является основным химическим медиаторным соединением, контролирующим выраженность тревожных проявлений на фоне меняющихся условий внешней среды [13]. Кортизол – основной гормон глюкокортикоидов, который регулирует многие физиологические и биохимические процессы. Он играет ключевую роль в защитных реакциях организма, что выражается в торможении освобождения серотонина, который влияет на работу нервной системы. Повышение содержания кортизола в крови связано с адаптивным ответом организма на стресс [13, 14].

Неврогические расстройства относятся к числу наиболее универсальных проявлений состояний дезадаптации, в развитии которой важное значение имеют нейроэндокринные механизмы стрессорной реакции, модифицированные воздействием факторов внешней среды, а также полиморфные варианты генов серотонинергической системы [15].

Цель исследования – изучить частотность аллелей гена серотонинового рецептора и уровни биомаркёров стресса у детей с астеническим синдромом, ассоциированным с контаминацией биосред алюминием.

Материалы и методы

Для исследования были выбраны две группы детей с астеническим синдромом (86 человек), из них 52 ребёнка (группа наблюдения), проживающие и посещающие детские дошкольные учреждения в зоне влияния источников выбросов предприятия по производству алюминия, и группа сравнения – 34 ребёнка, проживающих на условно чистой территории. До начала обследования представители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

У детей отбирали следующие биологические среды: мочу для химико-аналитического анализа на содержание алюминия методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой; буккальный эпителий для генотипирования полиморфизма A/G гена серотонинового рецептора *HTR2A* (rs7997012) на амплификаторе CFX96 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени; кровь для определения уровня серотонина и кортизола в сыворотке методом иммуноферментного анализа на анализаторе Elx808.

Для статистического анализа данных количественных значений использовали пакеты прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel, представляли в виде $M \pm m$ средних значений (M) и ошибки средних значений (m). Различия считались значимыми, если соответствующие значения p были меньше 0,05. Расчёт распределения частот генотипов в группах наблюдения и сравнения проводился с помощью онлайн-программы Equilibrium Hardy-Weinberg ($p > 0,05$). Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины отношения шансов (OR); для OR рассчитывали доверительный интервал (CI) при 95%-м уровне значимости в программе Microsoft Excel, что позволяло определить аллель как фактор, увеличивающий вероятность развития негативного события. Также использовалась онлайн-программа Gen-Expert.

Критерии включения детей в группу исследования: возраст от 4 до 7 лет, наличие астенического синдрома, добровольное согласие на забор крови из вены (детей, родителей).

Критерии исключения детей из группы исследования: несоответствие критериям отбора, девиантное поведение, психические болезни.

Результаты

Среднесуточная доза аэрогенной экспозиции алюминием составила для детей обследуемых групп $5,65 \cdot 10^{-5}$ мг/(кг · день) (доза, формируемая выбросами предприятия цветной металлургии) и $3 \cdot 10^{-6}$ мг/(кг · день) (среднесуточная доза аэрогенной экспозиции алюминием на условно чистой территории).

Результаты химико-аналитического анализа показали, что у детей в группе наблюдения значимо повышено содержание алюминия в моче (в 1,3 раза) относительно группы сравнения ($p < 0,05$) (табл. 1).

Установлено, что частота встречаемости генотипов гена серотонинового рецептора *HTR2A* (rs7997012) в группах соответствовала равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$), поэтому анализ генетических различий проводился с применением мультипликативной модели наследования. Результаты изучения особенностей полиморфизма кандидатных генов позволили установить, что у детей группы наблюдения частота встречаемости вариантного аллеля G гена *HTR2A*

Таблица 1 / Table 1

Содержание алюминия в моче детей с астеническим синдромом The aluminum content in the urine in children with asthenic syndrome

Показатель Index	Группа наблюдения Observation group $n = 47$	Группа сравнения Comparison group $n = 29$	p
Алюминий (моча), мг/л Aluminum (urine), mg/L	0.012 ± 0.0001	0.0092 ± 0.0012	0.03

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p – межгрупповое различие показателей группы наблюдения и группы сравнения по средним значениям.

Note: Here and in Tables 2, 3: p – the intergroup difference between the indicators of the observation group and the comparison group by average values.

Таблица 2 / Table 2

Распределение частот аллелей гена *HTR2A* у детей с астеническим синдромом

Distribution of *HTR2A* gene allele frequencies in children with asthenic syndrome

Ген Gene	Аллели Alleles	Группа наблюдения Observation group $n = 47$	Группа сравнения Comparison group $n = 29$	OR (95% CI)	p
<i>HTR2A</i> (rs7997012)	A	0.49	0.68	0.44 (0.2–0.98)	0.04
	G	0.51	0.32	2.26 (1.06–4.77)	

Таблица 3 / Table 3

Уровень маркёров стресса в сыворотке крови детей с астеническим синдромом

The blood serum level of stress markers in children with asthenic syndrome

Показатель Index	Группа наблюдения Observation group $n = 47$	Группа сравнения Comparison group $n = 29$	p
Серотонин, нг/мл Serotonin, ng/ml	130.28 ± 32.42	183.35 ± 34.57	0.03
Кортизол, нмоль/мл Cortisol, nmol/ml	278.08 ± 25.90	191.28 ± 21.62	0.00

(rs7997012) достоверно превышала аналогичную (в 1,6 раза) в группе сравнения ($p < 0,05$) (табл. 2).

Изучение эффектов со стороны нейроэндокринной регуляции позволило установить дисбаланс показателей адаптационного потенциала. У детей группы наблюдения снижена экспрессия нейромедиатора серотонина в 1,4 раза относительно детей группы сравнения ($p < 0,05$) (табл. 3).

Одновременно в группе детей с астенией наблюдается повышение уровня кортизола в 1,5 раза.

Обсуждение

Проведёнными ранее исследованиями было установлено, что алюминий как нейротропный металл проникает через гематоэнцефалический барьер, накапливается в ядрах нейронов головного мозга, а также в перинуклеарных областях астроцитов, оказывает влияние на ДНК-зависимый синтез РНК и инактивацию нейромедиаторов, повреждает синаптическую передачу нервных импульсов от нервных рецепторов к клеткам тканей внутренних органов либо между нейронами центральной и периферической нервной системы [16]. В одной из научных работ на примере детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции алюминием, установлено, что в группе наблюдения уровень алюминия в моче составляет $0,036 \pm 0,004$ мг/л [17].

Известно, что рецептор серотонина 2A участвует в патофизиологии различных расстройств центральной нервной системы. Так, исследования генов-кандидатов показывают, что однонуклеотидные полиморфизмы гена *HTR2A*, включая rs7997012, могут влиять на риск формирования неврологических и психических болезней [18–20].

Заключение

На основании полученных результатов исследования у детей с астеническим синдромом, проживающих в зоне аэрогенной экспозиции алюминием при ежедневном поступлении в дозе $5,65 \cdot 10^{-5}$ мг/(кг • день), установлено, что особенностями проявления астении являются избыточная контаминация мочи алюминием, дисбаланс показателей стресса (кортизол,

серотонин), достоверно повышенная частота встречаемости замены A/G гена *HTR2A* (rs7997012), увеличивающая риск формирования нарушений нервной системы в 1,86 раза [OR = 1,86; 95% CI (1,02–3,67)], что позволяет отнести показатели крови серотонин и кортизол, содержание алюминия в моче, A/G полиморфизм гена *HTR2A* (rs7997012) к биомаркерам стресса у детей с астеническим синдромом, ассоциированным с контаминацией биосред алюминием.

Литература

(п. п. 8, 9, 11, 18, 19 см. References)

1. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. *Гаптены природного и техногенного происхождения и клеточная зибель*. Пермь; 2020.
2. Деягин В.М. Астенические состояния у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2012; (3): 84–91. <https://elibrary.ru/oygdbl>
3. Шишкова В.Н. Астенический синдром в неврологической и общей терапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2020; 22(9): 65–7. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200343> <https://elibrary.ru/zjaevi>
4. Шедеркина И.О., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., Ивин Н.О., Бронина Н.В., Кузнецова А.А. и др. Астенический синдром у детей и подростков: выбор терапии. *Нервные болезни*. 2021; (2): 20–9. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12322> <https://elibrary.ru/memffs>
5. Низовцева О.А. Астенический синдром у детей. *Трудный пациент*. 2022; 20(1): 39–43. <https://doi.org/10.224412/2074-1005-2022-1-39-43> <https://elibrary.ru/qbwabw>
6. Сопрун Л.А., Акулин И.М., Гвоздецкий А.Н., Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Микроэлементы и региональная частота аутоиммунного заболевания щитовидной железы среди детей России. *Биосфера*. 2019; 11(4): 201–10. <https://doi.org/10.24855/biosfera.v11i4.503> <https://elibrary.ru/soeoty>
7. Шугалей И.В., Гарабаджиу А.В., Илюшин М.А., Судариков А.М. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы. *Экологическая химия*. 2012; 21(3): 172–86. <https://elibrary.ru/stgsyt>
8. Рядовая Л.А., Гуткевич Е.В., Иванова С.А., Семке В.Я., Епанчинцева Е.М., Булгаков В.П. Гормональные показатели и генетический полиморфизм в норме и при невротических, связанных со стрессом, расстройствах. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2008; 7(3): 19–22. <https://elibrary.ru/iutuiv>
9. Шур В.Ю., Самотруева М.А., Мажитова М.В., Тризно Н.Н., Файзинов Р.М., Петренко Л.В. и др. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения. *Фундаментальные исследования*. 2014; (7–3): 621–9. <https://elibrary.ru/shrivid>
10. Дубовая А.В., Ярошенко С.Я., Прилуцкая О.А. Хронический стресс и нейротрофический фактор головного мозга. *Практическая медицина*. 2021; 19(2): 19–27. <https://elibrary.ru/rwljeo>
11. Довжикова И.В. Кортизол при беременности (обзор литературы). *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010; (6–1): 226–9. <https://elibrary.ru/ohwewf>
12. Рядовая Л.А., Гуткевич Е.В., Иванова С.А., Семке В.Я., Епанчинцева Е.М. Полиморфизм генов серотонинового обмена при невротических психических расстройствах у русских Западно-Сибирского региона. *Вестник Томского государственного университета*. 2009; (319): 198–202. <https://elibrary.ru/lhqovp>
13. 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> <https://elibrary.ru/usethc>
14. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Жданова-Заплевичко И.Г., Пережогин А.Н., Клейн С.В. Оценка аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов на здоровье детского населения в зоне влияния предприятий по производству алюминия. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(1): 68–75. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-1-68-75> <https://elibrary.ru/ywahgx>
15. Долгих О.В., Никоношина Н.А., Гусельников М.А. Особенности гаптениндуцированной иммунной регуляции *in vitro* у детей с астено-невротическим синдромом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 169(5): 592–5. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04949-9> <https://elibrary.ru/ntbjvt>

References

1. Zaytseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. *Haptens of Natural and Man-Made Origin and Cell Death [Гаптены природного и техногенного происхождения и клеточная зибель]*. Perm'; 2020. (in Russian)
2. Delyagin V.M. Asthenic conditions in children and adolescents. *Meditsinskiy sovet*. 2012; (3): 84–91. <https://elibrary.ru/oygdbl> (in Russian)
3. Shishkova V.N. Asthenic syndrome in neurological and general therapeutic practice. *Consilium Medicum*. 2020; 22(9): 65–7. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200343> <https://elibrary.ru/zjaevi> (in Russian)
4. Shchederkina I.O., Ovsyannikov D.Yu., Glazyrina A.A., Ivin N.O., Bronina N.V., Kuznetsova A.A., et al. Asthenic syndrome in children and adolescents: choice of treatment. *Nerвные болезни*. 2021; (2): 20–9. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12322> <https://elibrary.ru/memffs> (in Russian)
5. Nizovtseva O.A. Asthenic syndrome in children. *Trudnyy patient*. 2022; 20(1): 39–43. <https://doi.org/10.224412/2074-1005-2022-1-39-43> <https://elibrary.ru/qbwabw> (in Russian)
6. Soprun L.A., Akulin I.M., Gvozdetskiy A.N., Stroeve Yu.I., Utekhin V.I., Churilov L.P. Microelements and regional incidence of autoimmune thyroid disease in children in Russia. *Biosfera*. 2019; 11(4): 201–10. <https://doi.org/10.24855/biosfera.v11i4.503> <https://elibrary.ru/soeoty> (in Russian)
7. Shugaley I.V., Garabadzhiu A.V., Ilyushin M.A., Sudarikov A.M. Some aspects of effect of aluminium and its compounds on living organisms. *Ekologicheskaya khimiya*. 2012; 21(3): 172–86. <https://elibrary.ru/stgsyt> (in Russian)
8. Kozima E.T., Souza A.B.F., Castro T.F., Matos N.A., Phillips N.E., Costa G.P., et al. Aluminum hydroxide nebulization-induced redox imbalance and acute lung inflammation in mice. *Exp. Lung Res.* 2020; 46(3–4): 64–74. <https://doi.org/10.1080/01902148.2020.1728595>
9. Powell B.S., Andrianov A.K., Fusco P.C. Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes. *Clin. Exp. Vaccine Res.* 2015; 4(1): 23–45. <https://doi.org/10.7774/cevr.2015.4.1.23>
10. Ryadovaya L.A., Gutkevich E.V., Ivanova S.A., Semke V.Ya., Epanchintseva E.M., Bulgakov V.P. Hormonal parameters and genetic polymorphism at norm and neurotic stress-related disorders. *Byulleten' Sibirskoy meditsiny*. 2008; 7(3): 19–22. <https://elibrary.ru/iutuiv> (in Russian)
11. Mazunina A.A., Dolgikh O.V., Luzhetskiy K.P. Genes polymorphism in children with diseases of the nervous system living in the conditions of the far North of Russia. *Adv. Health Sci. Res.* 2022; 42: 148–52. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.220103.030>
12. Shur V.Yu., Samotruева M.A., Mazhitova M.V., Trizno N.N., Fayziev R.M., Petrenko L.V., et al. Serotonin: biological properties and prospects of clinical application. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; (7–3): 621–9. <https://elibrary.ru/shrivid> (in Russian)
13. Dubovaya A.V., Yaroshenko S.Ya., Prilutskaia O.A. Chronic stress and brain-derived neurotrophic factor. *Prakticheskaya meditsina*. 2021; 19(2): 19–27. <https://elibrary.ru/rwljeo> (in Russian)
14. Dovzhikova I.V. Cortisol at pregnancy (literature review). *Byulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii Meditsinskikh nauk*. 2010; (6–1): 226–9. <https://elibrary.ru/ohwewf> (in Russian)
15. Ryadovaya L.A., Gutkevich E.V., Ivanova S.A., Semke V.Ya., Epanchintseva E.M. Polymorphism of genes of serotonin exchange at Russian patients with neurotic, stress-related disorders from western Siberia. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009; (319): 198–202. <https://elibrary.ru/lhqovp> (in Russian)
16. 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> <https://elibrary.ru/usethc> (in Russian)
17. Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V., Zhdanova-Zaplevichko I.G., Perezhogin A.N., Kleyn S.V. Evaluation of the aerogenic impact of priority chemical factors on the health of the child population in the zone of the exposure of aluminum enterprises. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(1): 68–75. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-1-68-75> <https://elibrary.ru/ywahgx> (in Russian)
18. Starkova K.G., Dolgikh O.V. Some aspects of the immune status of primary and secondary schoolchildren living in conditions of technogenic pollution of the urban environment by industrial pollutants. *Adv. Health Sci. Res.* 2022; 42: 214–8. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.220103.043>
19. Spies M., Nasser A., Ozenne B., Jensen P.S., Knudsen G.M., Fisher P.M. Common HTR2A variants and 5-HTTLPR are not associated with human *in vivo* serotonin 2A receptor levels. *Hum. Brain Mapp.* 2020; 41(16): 4518–28. <https://doi.org/10.1002/hbm.25138>
20. Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A., Gusel'nikov M.A. Features of hapten-induced immune regulation *in vitro* in children with astheno-neurotic syndrome. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2020; 169(5): 592–5. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04949-9> <https://elibrary.ru/ntbjvt> (in Russian)