

ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© ШИРИНКИНА А.С., ДОЛГИХ О.В., 2023

Ширинкина А.С., Долгих О.В.

Особенности иммунологических индикаторных показателей у детей с аллергией, модифицированной контаминацией биосред никелем и полиморфизмом гена детоксикации *CPOX rs1131857*

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. Влияние внешних химических факторов на систему иммунодефицита человека определяет условия для формирования патологических состояний, связанных с аллергией.

Цель исследования — изучение особенностей иммунологических индикаторных показателей у детей с аллергией, модифицированной контаминацией биосред никелем и полиморфизмом гена детоксикации *CPOX rs1131857*.

Материал и методы. Обследованы 180 детей, страдающих различными формами аллергии, постоянно проживающих в зоне Крайнего Севера (из них 121 — в условиях аэрогенной экспозиции аэрозолям никеля, а 59 детей — на «условно чистой» территории). Объектом исследования служила кровь. Концентрация специфического IgE к никелю определена с помощью аллергосорбентного теста с ферментной меткой. Исследование кластеров клеточной дифференцировки включало использование метода проточной цитометрии (CD3⁺, CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD16⁺CD56⁺). Полиморфизм гена *CPOX rs1131857* исследован методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Сравнительный анализ иммунного и генетического статуса детей с различными проявлениями аллергопатологии позволил выявить клеточный иммунодефицит (CD3⁺CD4⁺, снижение иммунорегуляторного индекса), развитие процессов повышенной чувствительности к химическим техногенным гаптенам (IgE к никелю), а также повышенную частоту встречаемости гетерозиготного полиморфизма *AC* гена детоксикации второй фазы *CPOX rs1131857*, верифицированную достоверными параметрами моделей наследования (OR = 2,83; 95% ДИ 1,14–7,01; $p < 0,05$).

Ограничения исследования. Настоящее исследование не включало взрослое население и население иных территорий, кроме Крайнего Севера.

Заключение. Снижение клеточного (CD4⁺, иммунорегуляторный индекс) и активация гуморального (IgE, специфический к никелю) звеньев иммунитета связаны с аллергопатологией детского населения территории Заполярья. Полиморфизм гена *CPOX rs1131857* может являться фактором повышенного риска интоксикации никелем, ассоциированного с возникновением и развитием аллергопатологии.

Ключевые слова: аллергопатология; детское население; кластеры клеточной дифференцировки; никель; IgE, специфический к никелю; ген детоксикации *CPOX rs1131857*

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 3 от 24.01.2022). Все пациенты были проинформированы о цели исследования, родители обследованных детей подписали добровольное информированное согласие на участие ребёнка в исследовании.

Для цитирования: Ширинкина А.С., Долгих О.В. Особенности иммунологических индикаторных показателей у детей с аллергией, модифицированной контаминацией биосред никелем и полиморфизмом гена детоксикации *CPOX rs1131857*. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023; 67(6): 519–525. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-6-519-525> <https://elibrary.ru/zonxxj>

Для корреспонденции: Ширинкина Алиса Сергеевна, мл. науч. сотр. отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: shirinkina.ali@yandex.ru

Участие авторов: Ширинкина А.С. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование. *Все авторы* — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Поступила 04.05.2023

Принята в печать 11.10.2023

Опубликована 23.12.2023

CHILD AND ADOLESCENT HEALTH

© SHIRINKINA A.S., DOLGIKH O.V., 2023

Alisa S. Shirinkina, Oleg V. Dolgikh

Features of immunological indicators in children with allergy modified by nickel contamination of biomedica and polymorphism of *CPOX rs1131857* detoxification gene

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

Introduction. The impact of unfavourable environmental chemical factors on the human immune system predetermines the conditions for the formation of pathological conditions associated with allergies.

The purpose of the study. To study the features of immunological indicator parameters in children with allergies modified by contamination of biological media with nickel and polymorphism of the detoxification *CPOX rs1131857* gene.

Materials and methods. A study was conducted one hundred eighty children suffering from various forms of allergies, permanently residing in the zone of the Far North (121 of them — under conditions of aerogenic exposure to nickel aerosols, and 59 children — in a “conditionally clean” territory). The subject of the study was biological media (blood). The change in the content of specific IgE to nickel was determined by an allergosorbent test with an enzyme label. The study of cell differentiation clusters included the use of flow cytometry (CD3⁺, CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD16⁺CD56⁺). Polymorphism of the *CPOX (rs1131857)* gene was studied by real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. The analysis of the immune and genetic status of children with various manifestations of allergic pathology revealed cellular immunodeficiency (CD3⁺ CD4⁺, a decrease in the immunoregulatory index), the development of processes of hypersensitivity to chemical technogenic haptens (IgE to nickel), as well as an increased frequency of occurrence of heterozygous AC polymorphism of the second detoxification gene. phase *CPOX rs1131857*, verified by significant parameters of inheritance models (OR = 2.83; 95% CI: 1.14–7.01; $p < 0.05$).

Limitations. The present study is not exposed to the adult population, does not consume the population, and does not consume, except in the Far North.

Conclusion. A feature of the course of allergic pathology in the children’s population of the Arctic, modified by contamination of biomedica with nickel and polymorphism of the detoxification *CPOX rs1131857* gene, will be an increased frequency and duration of recurrence of allergopathology due to the addition of viral (decrease in cellular immunity) and hapten (nickel) components.

Keywords: *allergopathology; child population; clusters of cellular differentiation; nickel; IgE specific to nickel; detoxification gene CPOX rs1131857*

Compliance with ethical standards. The study program was approved by the ethics committee of the «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies» (Protocol No. 3 of 01/24/2022). All patients were informed about the purpose of the study, the parents of the examined cases signed a voluntary informed consent for the child’s participation in the study.

For citation: Shirinkina A.S., Dolgikh O.V. Features of immunological indicators in children with allergy modified by nickel contamination of biomedica and polymorphism of *CPOX rs1131857* detoxification gene. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2023; 67(6): 519–525. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-6-519-525> <https://elibrary.ru/zonxxj> (in Russian)

For correspondence: Alisa S. Shirinkina, junior researcher of the Department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: shirinkina.ali@yandex.ru

Information about the authors:

Shirinkina A.S., <https://orcid.org/0000-0001-7166-2448>

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

Contribution of the authors: *Shirinkina A.S.* — the collection and processing of the material, writing a text, editing; *Dolgikh O.V.* — the concept and design of the study, writing a text, editing. *All authors* — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Acknowledgment. The study was not sponsored.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interests.

Received: May 4, 2023

Accepted: October 11, 2023

Published: December 23, 2023

Введение

Важными факторами развития аллергии у детского населения являются генетическая детерминация и условия, реализующие данную предрасположенность, в чём не последнюю роль играют техногенные химические факторы [1].

Никель, являясь промышленным аллергеном, относится к 1 классу опасности согласно классификации химических соединений. Влияние никеля и его соединений на организм и, в частности, иммунную систему имеет широкий спектр. Известно, что никель обладает сенсibiliзирующим и канцерогенным действием, вызывает аллергические изменения кожной и дыхательной систем [2–4].

Влияние неблагоприятных экзогенных химических факторов на иммунную систему человека определяет случаи возникновения патологических состояний, связанных с иммунодефицитом и аллергией, которые могут быть объяснены как экологически обусловленные [1]. Специфика экологии регионов Севера существенно влияет на состояние здоровья и течение болезней. В связи с антропогенными и природными воздействиями все системы находятся в напряжённом состоянии [5–7].

Имеется обширная литература, освещающая неблагоприятное в состоянии здоровья детей и их повышенную заболеваемость при антропогенном загрязнении окружающей среды. Доказана взаимосвязь между аллельным состоянием генов, отвечающих за детоксикацию химических соединений и концентрацию ксенобиотиков в биосредах. Ксенобиотики в условиях персистенции в организме способны вызывать дисбаланс белков протеомного профиля плазмы крови. Неконтролируемый в результате иммунный ответ способен вызвать аллергические реакции и повреждения клеток организма [8].

Ген коппропорфириноген оксидазы *CPOX* расположен в локусе 3q11.2. Продукт экспрессии гена катализирует окислительное декарбоксилирование металлопорфиринов. Фермент участвует в производстве молекулы гема, жизненно важной для всех органов тела как компонента железосодержащих белков. В случаях возникновения изменений в гене *CPOX* нарушается синтез металлопорфиринов, что приводит к накоплению неактивных форм металлоорганических соединений в органах, фотосенсибилизации, развитию хронической интоксикации, заболеваниям нервной системы, злокачественным новообразованиям головного мозга [9, 10].

CPOX содержит ряд восстановленных тиоловых остатков, которые делают его потенциально восприимчивым к ингибированию тиолсвязывающими агентами, включая металлы [11, 12].

Иммунологические маркеры не только выступают в качестве маркеров ответа воздействия химических веществ и эффекта в виде аллергии, но и отражают прямое и косвенное влияние полиморфности кандидатных генов. В связи с этим изучение особенностей иммунологических ответов при проявлениях аллергии, полиморфности генов-кандидатов, контролирующей элиминацию токсикантов-аллергенов, является актуальным.

Цель исследования — изучение особенностей иммунологических индикаторных показателей у детей с аллергией, модифицированной контаминацией биосред никелем и полиморфизмом гена детоксикации *CPOX rs1131857*.

Материал и методы

Выполнено иммунологическое обследование 180 детей (83 девочки и 97 мальчиков), страдающих аллергопатологией (J45.0 Преимущественно аллергическая астма; J30.4 Аллергический ринит неуточнённый; L23.0 Аллергический контактный дерматит, причина не уточнена; L50.0 Аллергическая крапивница). Группой наблюдения являлись дети ($n = 121$; 57 девочек и 64 мальчика), постоянно проживающие в зоне Крайнего Севера и воздействия химических факторов риска, среди которых преобладает никель. Группой сравнения являлись дети ($n = 59$; 26 девочек и 33 мальчика), проживающие на «условно чистой» территории Крайнего Севера. Возраст обследованных составил 4–7 лет (средний возраст в группе наблюдения — $4,78 \pm 0,09$ года, в группе сравнения — $4,82 \pm 0,20$ года). Все родители обследованных детей дали добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотренной в 2013 г.), одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 3 от 24.01.2022).

Дополнительные критерии отбора: детское население, проживающее на территории Крайнего Севера, а для группы наблюдения — в зоне влияния химических факторов риска, проживание на территории не менее 3 лет, наличие аллергии.

Критерии исключения из группы исследования (группа наблюдения, группа сравнения): несоблюдение критериев отбора, девиантное поведение (в том числе психические заболевания).

Объектом исследования служила биологическая среда (кровь). Относительное количество субпопуляций и популяций лимфоцитов определено с использованием флуоресцентно меченных моноклональных антител, связывающихся со специфическими рецепторами: $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD25^+$, $CD3^+CD95^+$. Исследование проведено на проточном цитофлуориметре «BD FACSCalibur™» («Becton Dickinson»), сбор и обработка цитометрических данных осуществлены с использованием пакета прикладных программ CELLQuestPro и MultiSET.

Изменение содержания аллергенспецифических антител (IgE) к никелю определено с помощью аллергосорбентного теста с ферментной меткой с использованием реагенов, конъюгированных с пероксидазой. В исследовании использована разработанная оригинальная каскадная технология для идентификации специфических антител к металлам и органическим соединениям с применением гаптен-конъюгированного белково-полисахаридного иммуносорбента. Оптическую плотность оценивали на микропланшетном фотометре «Sunrise» («Tecan»).

Содержание сывороточных иммуноглобулинов класса А (IgA), М (IgM), G (IgG) определяли с помощью радиальной иммунодиффузии Манчини. Этот подход основан на непосредственном связывании антитела с антигеном.

Фагоцитарную активность клеток оценивали по методике В.Н. Каплина, в качестве объектов фагоцитоза использовали формализированные эритроциты барана.

Диагностическое исследование показателя общего иммуноглобулина класса Е (IgE) проведено методом иммуноферментного анализа с применением тест-системы

Таблица 1. Иммунный статус детского населения дошкольного возраста, проживающего на территории Крайнего Севера в условиях экспозиции никелем**Table 1.** Immune status of preschool-age children living in the Far North under nickel exposure conditions

Показатель Parameter	Фоновый диапазон Background range	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 121	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 59
Аагоцитоз: Phagocytosis:			
10 ⁹ /дм ³ 10 ⁹ /dm ³	1–2	2,059 ± 0,151**	2,757 ± 0,429
%	35–60	50,02 ± 1,544	63,28 ± 3,657
Фагоцитарное число Phagocytic number	0,8–1,2	1,178 ± 0,053**	1,92 ± 0,136
Фагоцитарный индекс Phagocytic index	1,5–2,0	2,118 ± 0,155	2,332 ± 0,127
IgG, г/дм ³ g/dm ³	10,96–13,00	12,11 ± 0,496* **	10,40 ± 0,882
IgM, г/дм ³ g/dm ³	1,26–2,20	1,381 ± 0,065	1,371 ± 0,12
IgA, г/дм ³ g/dm ³	1,17–2,20	1,392 ± 0,081	1,534 ± 0,288
IgE общий, МЕ/см ³ IgE total, IU/cm ³	0–49,9	139,94 ± 30,65*	126,18 ± 74,37
IgE, специфический к никелю, МЕ/см ³ IgE specific to nickel, IU/cm ³	0–0,15	0,179 ± 0,021* **	0,102 ± 0,04

Примечание: * — разница достоверна в сравнении с фоновым диапазоном ($p < 0,05$); ** — разница достоверна относительно группы сравнения ($p < 0,05$).

Note: * — the difference is significant in comparison with the background range ($p < 0.05$); ** — the difference is significant in relation to the comparison group ($p < 0.05$).

производства компании «Вектор-Бест» на анализаторе «EI,808IU» (BioTek Instruments Inc.).

Для выделения геномной ДНК из венозной крови использован сорбентный метод, генетические показатели полиморфизма гена *CPOX rs1131857* определены методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для выделения аллелей применяли флуоресцентные зонды типа TaqMan, детекция результатов проведена на амплификаторе «CFX96» («Bio-Rad»). Синтез олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентных зондов произведён в ЗАО «Синтол». Распределение частот генотипов и аллелей между группами оценивали по критерию χ^2 , анализ данных по частотам генотипов и аллелей проводили с расчётом отношения шансов OR и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проанализированные результаты качественных данных описаны в виде абсолютных или относительных частот. Для количественных данных использованы вычисления среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$), а также *t*-критерия Стьюдента. Для статистического анализа использовали программный пакет Statistica 6.0 (StatSoft) и Microsoft Excel.

Результаты исследования

В ходе проведённого химико-аналитического исследования крови установлено, что содержание никеля в крови детского населения группы наблюдения ($0,173 \pm 0,007$ мг/дм³) имели статистически значимые различия с результатами в группе сравнения ($0,1088 \pm 0,0065$ мг/дм³; $p = 0,013$). Сравнительный анализ позволил отметить, что в обследованной популяции детей, проживающих на территории Крайнего Севера, наблюдаются значимые изменения показателей врождённого клеточного иммунитета. При оценке фагоцитарной активности установлено снижение показателей абсолютного фагоцитоза и фагоцитарного числа до 1,6 раза (табл. 1) относительно группы сравнения и фонового диапазона. Распространённость дефицита

достигала 36,4% (в группе сравнения 5,1%). Анализ оценки отношения шансов позволил выявить достоверное снижение всех показателей фагоцитарной активности ($\chi^2 = 0,22-0,56$; $p < 0,05$) при увеличении концентрации никеля в крови группы наблюдения.

В результате получены данные, свидетельствующие о достоверном превышении уровня содержания иммуноглобулинов класса G в 1,2 раза ($p < 0,05$). В 11,4% случаев наблюдалась гиперпродукция IgG в группе наблюдения (5,1% в группе сравнения).

С помощью анализа оценки OR выявлена связь повышения концентрации соединений никеля в биологических средах с достоверным превышением содержания антител класса G ($R2 = 0,42$; $p < 0,05$) и снижением содержания антител класса A ($R2 = 0,46$; $p < 0,05$) при повышении концентрации никеля в крови.

Установлен повышенный уровень общей сенсибилизации (содержание антител класса E общего — $139,9 \pm 30,6$ МЕ/мл при норме $< 50,0$ МЕ/мл) у 60,6% детей по отношению к фоновому диапазону. Выявлено достоверное повышение уровня чувствительности к никелю относительно группы сравнения в 1,76 раза ($p < 0,05$).

Дети группы наблюдения отличались дефицитом относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3⁺) преимущественно за счёт фракции Т-хелперов CD3⁺CD4⁺. Одновременно отмечено снижение величины иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺) по отношению к группе сравнения в 1,2 раза ($p < 0,05$), что указывает на сниженный потенциал противовирусной защиты в основной группе детей (табл. 2). Повышена агрессивность натуральных киллерных клеток CD16⁺CD56⁺ с одновременным дефицитом В-клеточного ростка с достоверной разницей с уровнем группы сравнения в 1,59 раза (относительное значение) и 1,25 раза (абсолютное значение) соответственно ($p < 0,05$).

При использовании методического приёма оценки OR изменения маркеров CD-антигенов выявлено снижение Т-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса

Таблица 2. Показатели клеточного иммунитета детей, экспонированных никелем, проживающих на территории Крайнего Севера

Table 2. Indicators of cellular immunity of nickel-exposed children living in the Far North

Показатель Parameter	Фоновый диапазон Background range	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 121	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 59
CD16 ⁺ 56 ⁺ -лимфоциты CD16 ⁺ 56 ⁺ -lymphocytes	10 ⁹ /дм ³ 10 ⁹ /дм ³	0,09–0,59	0,392 ± 0,056*
	%	5–27	14,84 ± 1,64*
CD19 ⁺ -лимфоциты CD19 ⁺ -lymphocytes	10 ⁹ /дм ³ 10 ⁹ /дм ³	0,09–0,66	0,187 ± 0,049*
	%	6–25	7,33 ± 1,71*
CD3 ⁺ -лимфоциты CD3 ⁺ -lymphocytes	10 ⁹ /дм ³ 10 ⁹ /дм ³	0,69–2,54	1,764 ± 0,151*
	%	55–84	60,40 ± 1,727
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты CD3 ⁺ CD4 ⁺ -lymphocytes	10 ⁹ /дм ³ 10 ⁹ /дм ³	0,41–1,59	1,01 ± 0,093
	%	31–60	34,10 ± 1,73*
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺ -lymphocytes	10 ⁹ /дм ³ 10 ⁹ /дм ³	0,19–1,14	0,771 ± 0,091
	%	13–41	30,86 ± 1,49
CD4 ⁺ CD8 ⁺ , усл. ед. CD4 ⁺ CD8 ⁺ , с.у.		1,5–2,5	1,263 ± 0,066

Примечание. * *p* < 0,05 относительно группы сравнения.

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

(*R*² = 0,18–0,21; *p* < 0,05), повышение содержания НК-клеток при увеличении концентрации никеля в крови (*R*² = 0,15; *p* < 0,05).

Таким образом, у детского населения, страдающего различными формами аллергии, проживающего длительное время в условиях Крайнего Севера и экспозиции техногенными химическими аллергенами (никель), выявлено преимущественно угнетение показателей клеточного иммунитета (CD4⁺, CD19⁺, иммунорегуляторный индекс) с неэффективной компенсацией за счёт НК-клеток, гиперпродукцией антител классов G и E, в том числе IgE, специфического к никелю.

По результатам генетического типирования полиморфизма генов детоксикации у детского населения территории Крайнего Севера, страдающего различными проявлениями аллергии и подвергающегося воздействию комбинации климатических и техногенных факторов, выявлен достоверно изменённый уровень частотности аллелей и генотипа гена *CPOX rs1131857*. В группе, подверженной воздействию никеля и климатическим условиям Крайнего Севера, по отношению к группе сравнения наблюдалась достоверно повышенная частота вариантного аллеля *C* гена *CPOX rs1131857* в 2,2 раза.

Полученные результаты верифицированы достоверными параметрами моделей наследования, по результатам оценки которых выявлен генотип, выступающий как фактор предрасположенности к развитию нарушений процессов детоксикации — гетерозиготный генотип *AC* (*OR* = 2,83; 95% ДИ 1,14–7,01; *p* < 0,05) гена *CPOX rs1131857*.

Обсуждение

В группе обследованных работников отмечены изменения в гуморальном звене иммунной системы: повышение уровня IgM в 1,8 раза, а IgG — в 1,4 раза относительно группы контроля. Выявленные изменения указывают на снижение защитной роли антител этих классов в условиях длительного воздействия неблагоприятных факторов, в том числе соединений нике-

ля на организм работающих [13]. Другими авторами получены данные об угнетении гуморального звена (IgA) у детского населения при влиянии химических агентов с сенсибилизирующей активностью на примере соединений никеля и марганца, а также отмечено повышение специфической чувствительности антител класса E, ассоциированных с воздействием никеля (0,35 ≤ χ^2 ≤ 0,49; 71,13 ≤ *F* ≤ 144,75; *p* ≤ 0,001), что соответствует полученным в данном исследовании результатам [14]. У детей, подверженных синдрому полярного напряжения, в условиях Крайнего Севера выявлена повышенная чувствительность антител класса E к никелю — в 1,2 раза выше относительно группы сравнения (*OR* = 1,75; *p* = 0,002), что говорит о формировании специфической антигенной стимуляции [15].

Наблюдаемые изменения иммунной реактивности имеют различную направленность, в частности у детского населения, контаминированного гаптенами (марганец, никель и его соединения), в крови выявлено достоверное снижение показателей врождённого клеточного иммунитета — фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа до 1,2 раза по отношению к показателям группы сравнения [16]. Анализ литературы показывает, что в социально-демографической группе детей, постоянно проживающих в черте промышленного города, уровень специфической сенсибилизации к никелю повышен в 2,7 раза [17].

В проведённом другими авторами исследовании отмечено снижение Т- и В-клеток у детского населения, подверженного влиянию неблагоприятных климатических факторов. Влияние холода приводит к подавлению функциональной активности Т-лимфоцитов, снижая число Т-хелперов (CD4⁺) и Т-супрессоров на 10–15% [18]. Полученные нами результаты согласованы с ранее опубликованными исследованиями.

Анализ соответствия частоты полиморфных изменений гена *CPOX rs1131857* установил достоверное повышение его уровня в детской популяции юга Сибири за

счёт гетерозиготного и вариантного гомозиготного генотипов, что является повышенным риском интоксикации в результате снижения потенциала процессов детоксикации 2-й фазы [19, 20].

Ограничение исследования. Исследование выполнено с привлечением детского населения, проживающего на территории Крайнего Севера не менее 3 лет, и с наличием аллергии. Ограничения при проведении исследований, связанные с применением выбранных методов, характеристиками объектов исследования, отсутствовали.

Заключение

Механизмы адаптации иммунной системы детского населения Крайнего Севера, страдающего различными нозологическими формами аллергии, ассоциированной с накоплением никеля в организме, связаны со снижением клеточного (CD4⁺; иммунорегуляторный индекс) и активацией гуморального (IgE, специфический к никелю) звеньев иммунитета. Полиморфизм гена *CPOX rs1131857* (гетерозиготный генотип *AC*) может являться одним из факторов повышенного риска интоксикации никелем, ассоциированного с возникновением и развитием аллергопатологии у детей, постоянно проживающих на территории Крайнего Севера.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1, 9, 11, 12 см. References)

- Пашкевич Н.В., Исева Л.И., Федченко А.А. Россия на мировых рынках минерального сырья: запасы, добыча, экспорт. *Записки Горного института*. 2014; 208: 60–4. <https://elibrary.ru/osfirtv>
- Дуева Л.А., Сивочалова О.В., Цидильковская Э.С., Макарова-Землянская Е.Н. Иммунный статус работающих в контакте с аэрозолями никеля в условиях гальванического производства. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; 56(7): 16–22. <https://elibrary.ru/kfarmf>
- Тамразова О.Б., Селезнев С.П. Аллергический контактный дерматит на никель. *Медицинский совет*. 2022; 16(3): 121–9. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-121-129> <https://elibrary.ru/qdjvrf>
- Казначеев В.П. *Адаптация и конституция человека*. Новосибирск: Наука; 1986.
- Кучин Р.В., Нененко Н.Д., Стогов М.В., Бондарева А.А. Иммунный статус коренных жителей ХМАО-Югры. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2022; (5-1): 21–4. <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2022-5-1-21-24> <https://elibrary.ru/cbedgn>
- Шубик В.М. Проблемы экологической иммунологии на Крайнем Севере. *Биосфера*. 2011; 3(3): 390–408. <https://elibrary.ru/ohvavv>
- Яблоков А.В. О концепции «популяционного груза» (ОБЗОР). *Гигиена и санитария*. 2015; 94(6): 11–5. <https://elibrary.ru/uxzqrd>
- Зайцева Н.В., Долгих О.В., Костарев В.Г., Ширинкина А.С. *Геномные и постгеномные технологии ранней диагностики нарушений здоровья работников, связанных с вредными условиями труда*. Пермь; 2022. <https://elibrary.ru/bkqnzz>
- Крючкова Е.Н., Антошина Л.И., Сухова А.В., Преображенская Е.А. Влияние факторов гальванического производства на иммунореактивность организма работающих. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(9): 959–63. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-959-963> <https://elibrary.ru/casyft>
- Валина С.Л., Штина И.Е., Маклакова О.А., Эйфельд Д.А., Устинова О.Ю. Маркерные показатели реализации у детского населения аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием соединений марганца и никеля. *Анализ риска здоровью*. 2020; (4): 84–91. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.4.09> <https://elibrary.ru/hbmmzs>
- Звездин В.Н., Акафьева Т.И. Гигиеническая оценка аэрогенного воздействия никеля на процессы адаптации у детей. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2013; 57(6): 41–3. <https://elibrary.ru/rvlzsr>
- Валина С.Л., Штина И.Е., Маклакова О.А., Эйфельд Д.А., Устинова О.Ю. Критерии прогнозирования развития заболеваний аллергической природы у детей дошкольного возраста

- в условиях химического загрязнения среды обитания. В кн.: *Анализ риска здоровью – 2020. Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Том 1*. Пермь; 2020: 595–603. <https://elibrary.ru/lgftgu>
- Вдовина Н.А., Долгих О.В., Скокло Г.В. Оценка состояния иммунного статуса детского населения дошкольного возраста, проживающего в условиях влияния внешнесредовых химических факторов крупного промышленного центра Западного Урала. В кн.: *Анализ риска здоровью – 2020. Материалы международной встречи по окружающей среде и здоровью RISE-2022. Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Том 2*. Пермь; 2022: 187–91. <https://elibrary.ru/rdsuqr>
 - Губкина Л.В., Самодова А.В. Индивидуальные особенности ответа системы иммунитета человека на кратковременное пребывание в воздушной среде, охлажденной до –25 °С. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021; 13(4): 159–74. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-4-159-174> <https://elibrary.ru/hypqft>
 - Мазунина А.А., Долгих О.В., Гусельников М.А., Ширинкина А.С. Полиморфизм гена *CPOX* (rs1131857) у детского населения территорий Сибири (на примере Красноярского края и Республики Бурятия). В кн.: *Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: Материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием*. Пермь; 2020: 355–7. <https://elibrary.ru/nbggny>
 - Мазунина А.А., Долгих О.В. Сравнительная оценка частотности генотипов детского населения территорий Сибири на примере Республики Бурятия и Красноярского края. В кн.: Бузмаков С.А., ред. *Проблемы антропогенной трансформации природной среды. Материалы международной конференции памяти Н.Ф. Реймерса и Ф.Р. Штильмарка*. Пермь; 2019: 263–65. <https://elibrary.ru/sovwwq>

REFERENCES

- Mazunina A.A., Dolgikh O.V., Luzhetsky 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>
- Pashkevich N.V., Iseeva L.I., Fedchenko A.A. Russia in the world markets minerals: reserves, production and export. *Zapiski Gornogo instituta*. 2014; 208: 60–4. <https://elibrary.ru/osfirtv> (in Russian)
- Dueva L.A., Sivochalova O.V., Tsidil'kovskaya E.S., Makarova-Zemlyanskaya E.N. Immune state of workers exposed to nickel aerosols in galvanic production. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2006; 56(7): 16–22. <https://elibrary.ru/kfarmf> (in Russian)
- Tamrazova O.B., Seleznev C.P. Nickel allergic contact dermatitis. *Meditinskij sovet*. 2022; 16(3): 121–9. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-121-129> <https://elibrary.ru/qdjvrf> (in Russian)
- Kaznacheev V.P. *Adaptation and the Human Constitution [Adaptatsiya i konstitutsiya cheloveka]*. Novosibirsk: Nauka; 1986. (in Russian)
- Kuchin R.V., Nenenko N.D., Stogov M.V., Bondareva A.A. Immune status of indigenous residents of Ugra. *Mezhdunarodnyy zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2022; (5-1): 21–4. <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2022-5-1-21-24> <https://elibrary.ru/cbedgn> (in Russian)
- Shubik V.M. Problems of environmental immunology in the Far North. *Biosfera*. 2011; 3(3): 390–408. <https://elibrary.ru/ohvavv> (in Russian)
- Yablokov A.V. On the concept of “population load” (review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 94(6): 11–5. <https://elibrary.ru/uxzqrd> (in Russian)
- Takahashi K., Ikeda N., Nonoguchi N., Kajimoto Y., Miyatake S., Hagiya Y., et al. Enhanced expression of coproporphyrinogen oxidase in malignant brain tumors: CPOX expression and 5-ALA-induced fluorescence. *Neuro. Oncol.* 2011; 13(11): 1234–43. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor116>
- Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Kostarev V.G., Shirinkina A.S. *Genomic and post-genomic technologies for early diagnosis of health disorders in workers associated with hazardous working conditions*. Perm; 2022. <https://elibrary.ru/bkqnzz> (in Russian)
- Dragneva S. Szyszka-Niagolov M., Ivanova A., Mateva L., Rumiko I., Yoko A., et al. Seven novel mutations in bulgarian patients with Acute Hepatic Porphyrias (AHP). *JIMD Reports*. 2014; 16: 57–64. https://doi.org/10.1007/8904_2014_320

12. Nakajima S., Tanaka H., Sawada K., Hayashi H., Hasebe T., Abe M., et al. Polymorphism of receptor-type tyrosine-protein phosphatase delta gene in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33(1): 283–90. <https://doi.org/10.1111/jgh.13820>
13. Kryuchkova E.N., Antoshina L.I., Sukhova A.V., Preobrazhenskaya E.A. Influence of factors of electroplating production on the immunoreactivity of the body of workers. *Gigiena i Sanitariya* 2021; 100 (9): 959–63. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-959-963><https://elibrary.ru/casyft> (in Russian)
14. Valina S.L., Shtina I.E., Maklakova O.A., Eysfel'd D.A., Ustinova O.Yu. Markers showing allergic reactions in children caused by aerogenic exposure to manganese and nickel compounds. *Analiz riska zdorov'yu.* 2020; (4): 84–91. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.4.09> <https://elibrary.ru/pkhxtz> (in Russian)
15. Zvezdin V.N., Akaf'eva T.I. The hygienic evaluation of aerogenic impact of nickel on the processes of adaptation in children. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii.* 2013; 57(6): 41–3. <https://elibrary.ru/rvlzsr> (in Russian)
16. Valina S.L., Shtina I.E., Maklakova O.A., Eysfel'd D.A., Ustinova O.Yu. Criteria for predicting the development of allergic diseases in preschool children under conditions of chemical pollution of the environment. In: *Health Risk Analysis – 2020. Materials of the X All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation. Volume 1 [Analiz riska zdorov'yu – 2020. Materialy X Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Tom 1]*. Perm'; 2020: 595–603. <https://elibrary.ru/lgftgu> (in Russian)
17. Vdovina N.A., Dolgikh O.V., Skoklo G.V. Assessment of the state of the immune status of the preschool child population living under the influence of environmental chemical factors of a large industrial center of the Western Urals. In: *Health Risk Analysis – 2022. Materials of the International Meeting on Environment and Health RISE-2022. Materials of the XII All-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation. Volume 2 [Analiz riska zdorov'yu – 2022. Materialy mezhdunarodnoy vstrechi po okruzhayushchey srede i zdorov'yu RISE-2022. Materialy XII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem Tom 2]*. Perm'; 2022: 187–91. <https://elibrary.ru/rdsuqr> (in Russian)
18. Gubkina L.V., Samodova A.V. Individual features of the response of the human immunity system to a short-term stay in aircooled to –25°C. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2021; 13(4): 159–74. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-4-159-174> <https://elibrary.ru/hypqft> (in Russian)
19. Mazunina A.A., Dolgikh O.V., Gusel'nikov M.A., Shirinkina A.S. Polymorphism of the CPOX gene (rs1131857) in the child population of the territories of Siberia (on the example of the Krasnoyarsk Territory and the Republic of Buryatia). In: *Fundamental and Applied Aspects of Public Health Risk Analysis: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Internet Conference of Young Scientists and Specialists of Rospotrebnadzor with International Participation [Fundamental'nye i prikladnye aspekty analiza riska zdorov'yu naseleniya Materialy vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy internet-konferentsii molodykh uchenykh i spetsialistov Rospotrebnadzora s mezhdunarodnym uchastiem]*. Perm'; 2020: 355–7. <https://elibrary.ru/nbggny> (in Russian)
20. Mazunina A.A., Dolgikh O.V. Comparative assessment of the frequency of genotypes of the child population of Siberian territories on the example of the Republic of Buryatia and the Krasnoyarsk Territory. In: Buzmakov S.A., ed. *Problems of Anthropogenic Transformation of the Natural Environment. Materials of the International Conference in Memory of N.F. Reimers and F.R. Shtil'mark [Problemy antropogennoy transformatsiya prirodnoy sredy. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii pamyati N.F. Reymersa i F.R. Shtil'marka]*. Perm'; 2019: 263–65. <https://elibrary.ru/sovwwq>