



Отавина Е.А., Казакова О.А.

Генетический профиль детей с патологией костно-мышечной системы в условиях аэрогенной экспозиции тяжёлыми металлами

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Возникновение нарушений опорно-двигательного аппарата во многом обусловлено загрязнением окружающей среды, в особенности тяжёлыми металлами. Свинец, марганец и никель — наиболее распространённые и токсичные из поллютантов, негативно воздействуют на незрелую костную, иммунную и нервную систему детей.

Материалы и методы. Проведено изучение гомеостаза и генетического профиля 108 школьников 7–11 лет с дорсопатией из промышленно развитого региона. Группа наблюдения отличалась наличием дорсалгии (класс M54.9). Полиморфные варианты кандидатных генов: рецептора дофамина DRD2 (rs1800497), главного комплекса гистосовместимости HLA-DRA C/T (rs3135388) идентифицированы методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Среднесуточная доза аэрогенной экспозиции никелем ($6,39 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день)), марганцем ($15,3 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день)) и свинцом ($0,6 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день)) на территории наблюдения в 35,5; 43,7 и 11,8 раза соответственно превышала аналогичную нагрузку территории сравнения. У школьников с дорсопатией, сочетающейся с дорсалгией, содержание марганца, никеля и свинца в крови превышало референтный диапазон в 1,3; 1,43 и 2 раза соответственно. Одновременно у детей группы наблюдения показана повышенная частотность вариантного T-аллеля гена DRD2 (rs1800497) (OR = 3,76; CI: 1,53–9,28, относительный риск: RR = 1,73; CI: 1,33–2,22; $p < 0,005$) и C-аллеля гена HLA-DRA C/T (rs3135388) (OR = 4,4; CI: 1,30–14,95), сопряжённые с избыточными уровнями дофамина и ионизированного кальция.

Ограничения исследования связаны с необходимостью увеличения выборки и верификации полученных результатов.

Заключение. Установлены среднесуточные дозы аэрогенной экспозиции никелем ($6,39 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день)), марганцем ($15,3 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день)) и свинцом ($0,6 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день)), превышающие аналогичные показатели, выявленные в группе сравнения, — в 35,5; 43,7 и 11,8 раза соответственно. Показаны особенности полиморфизма кандидатных генов DRD2 (rs1800497) и HLA-DRA C/T (rs3135388) у детей с дорсопатией, осложнённой синдромом дорсалгии, сопряжённые с нарушениями нейроиммунного контроллинга, плотности костной ткани, обуславливающие дополнительный риск (RR = 1,73; CI: 1,33–2,22) возникновения патологии костно-мышечной системы в условиях контаминации биосред свинцом, марганцем, никелем, модифицирующей течение дорсопатии присоединением дорсалгии.

Ключевые слова: марганец; никель; свинец; дорсопатия; дорсалгия; ген рецептора дофамина DRD2 (rs1800497); ген главного комплекса гистосовместимости HLA-DRA C/T (rs3135388)

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» (протокол № 7 от 14.03.2023 г.). Все участники (или их законные представители) дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Отавина Е.А., Казакова О.А. Генетический профиль детей с патологией костно-мышечной системы в условиях аэрогенной экспозиции тяжёлыми металлами. Гигиена и санитария. 2024; 103(11): 1356–1360. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-11-1356-1360> <https://elibrary.ru/dpiybs>

Для корреспонденции: Отавина Елена Алексеевна, e-mail: eleninca@mail.ru

Участие авторов: Отавина Е.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание и редактирование текста; Казакова О.А. — статистическая обработка, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 12.08.2024 / Поступила после доработки: 23.08.2024 / Принята к печати: 19.11.2024 / Опубликовано: 17.12.2024

Elena A. Otavina, Olga A. Kazakova

Genetic profile in children with musculoskeletal pathology under conditions of airborne exposure to heavy metals

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

ABSTRACT

Introduction. Diseases of the musculoskeletal system develop largely due to environmental pollution, especially with heavy metals. Lead, manganese, and nickel are the most common and toxic pollutants that affect on the immature bone, immune, and nervous systems in children.

Materials and methods. We examined homeostasis and the genetic profile of one hundred eight 7–11 years schoolchildren with dorsopathy from an industrially developed region. The observation group was made of children with dorsalgia (class M54.9). Polymorphic variants of candidate genes, dopamine receptor DRD2 (rs1800497) and the main histocompatibility complex HLA-DRA C/T (rs3135388), were identified by real-time PCR.

Results. The average daily dose of exposure to airborne nickel ($6.39 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$), manganese ($15.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$), and lead ($0.6 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$) was 35.5, 43.7 and 11.8 times higher in the observation area against the reference one. Schoolchildren with dorsopathy, combined with dorsalgia, had levels of manganese, nickel and lead in blood 1.3, 1.43, and 2 times higher respectively than the reference range. At the same time, the children from the observation group showed increased frequency of the variant T-allele of the DRD2 gene (rs1800497) (OR=3.76; CI: 1.53–9.28, relative risk: RR=1.73; CI: 1.33–2.22; $p<0.005$) and the C-allele of the HLA-DRA C/T gene (rs3135388) (OR=4.40; CI: 1.30–14.95) associated with excessive levels of dopamine and ionized calcium.

Limitations of the study are related to the need to increase the sample and verify the obtained results.

Conclusion. Established average daily doses of exposure to airborne nickel, manganese and lead ($6.39 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$, $15.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$ and $0.6 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$) were 35.5, 43.7 and 11.8 times respectively higher for the observation group against the reference one. The study reported features of polymorphism of candidate genes DRD2 (rs1800497) and HLA-DRA C/T (rs3135388) in children with dorsopathy complicated by dorsalgia syndrome, associated with disorders of neuroimmune

controlling and bone density. They cause additional risk ($RR=1.73$; $CI:1.33-2.22$) of pathology of the musculoskeletal system in case biological media are contaminated with lead, manganese, and nickel, which modifies the course of dorsopathy by adding dorsalgia.

Keywords: manganese; nickel; lead; dorsopathy; dorsalgia; dopamine receptor gene *DRD2* (*rs1800497*); the main histocompatibility complex *HLA-DRA C/T* (*rs3135388*)

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Ethics committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (Protocol No. 7 of March 14, 2023). All participants (or their legal representatives) gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Otavina E.A., Kazakova O.A. Genetic profile in children with musculoskeletal pathology under conditions of airborne exposure to heavy metals. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(11): 1356-1360. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-11-1356-1360> <https://elibrary.ru/dpiybs> (In Russ.)

For correspondence: Elena A. Otavina, e-mail: eleninca@mail.ru

Contribution: Otavina E.A. — data collection and analysis, statistical analysis, writing the text; Kazakova O.A. — statistical analysis, writing the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and have approved its final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: August 12, 2024 / Revised: August 23, 2024 / Accepted: November 19, 2024 / Published: December 17, 2024

Введение

Загрязнение окружающей среды, а также образ жизни современных людей, отличающийся всё меньшей двигательной активностью, оказывают значительный неблагоприятный эффект на организм и приводят к формированию множественных проблем физического и психического здоровья, в том числе к нарушениям работы опорно-двигательного аппарата [1, 2]. В настоящее время болезни костно-мышечной системы характеризуются не только широкой распространённостью среди населения, но и охватом различных возрастных групп. В последние годы отмечается увеличение распространённости заболеваний костно-мышечной системы среди людей молодого возраста и детей, в особенности дорсопатий, сочетающихся с проявлениями дорсалгии [3, 4].

Деформирующие дорсопатии относятся к классу M43.9 в Международной классификации болезней (МКБ-10) и являются общим названием для группы заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, проявление которых сопровождается болью невисцеральной этиологии, чаще всего в области шеи и спины, с возможным распространением болевых ощущений в туловище, голову или конечности. Частым спутником дорсопатии является болевой синдром — дорсалгия (класс M54.9), комплексное понятие, включающее в себя не только ощущение боли в области спины, но и возможное ограничение подвижности, ощущение напряжения и онемения мышц и иных структур, имеющих связь с позвоночным столбом.

Образ жизни современных детей характеризуется сниженной двигательной активностью, несбалансированным питанием и тяжёлыми статическими нагрузками, обусловленными учебной деятельностью. Костная система младших школьников находится на этапе формирования, поэтому менее устойчива к избыточному напряжению, испытываемому в процессе нахождения в фиксированных позах, и неизбежно приводит к снижению мышечного тонуса, нарушению осанки и появлению боли в спине (дорсалгии) [5]. Негативное влияние на костный обмен оказывает питание детей, характеризующееся несбалансированной калорийностью, дефицитом белка и необходимых для нормального формирования костной ткани и укрепления мышц микроэлементов в рационе, главным образом кальция [6].

Загрязнение окружающей среды химическими веществами вносит значительный вклад в формирование патологий костно-мышечной системы. Марганец, свинец, никель — металлы, загрязнение атмосферного воздуха которыми приобретает всё более угрожающий характер [2, 7]. Кроме широкого применения в промышленности, данные вещества-загрязнители обладают широким спектром токсических эффектов, которые затрагивают не только костную систему, но и оказывают значительное негативное влияние на нервную систему школьников. Даже низкодозовое воздействие марганца, свинца и никеля в течение длительного

времени влияет на интеллектуальное развитие и внимание детей, а множественные неврологические расстройства, вызванные данными токсикантами, поражающие преимущественно конечности, влияют на сокращение мышц, вызывают снижение мышечной силы и различные двигательные нарушения [8–11].

Двухвалентный никель может легко проходить через кальциевые каналы клеточной мембраны и конкурировать с кальцием за специфические рецепторы, которые блокируют кальциевые каналы [12]. При воздействии марганца наблюдаются нарушения пресинаптической дофаминергической передачи сигналов и снижение высвобождения дофамина. Марганец также участвует в окислении дофамина до свободных радикалов и дофаминовых хинонов, что ещё больше усиливает нейротоксичность. Нейротоксичность марганца может способствовать нарушению регуляции нейронной передачи дофамина, не оказывая первоначального влияния на клеточную целостность дофаминергических нейронов на ранних стадиях заболевания. Воздействие марганца может в конечном итоге привести к дегенерации митохондрий и гибели клеток, что в дальнейшем способствует нейродегенерации. Даже низкие концентрации содержания никеля, марганца и свинца в окружающей среде представляют серьёзную опасность для человека, обусловленную их способностью к накоплению в организме, в особенности в костях, благодаря высокой степени сродства металлов с молекулами кальция. При хроническом поступлении двухвалентных металлов (марганца, никеля, свинца) возникают конкурирующие отношения с ионами кальция, обусловленные схожими с данными металлами механизмами распределения и метаболизма, приводящие к дисбалансу минерального обмена и деминерализации костной ткани, в особенности в условиях кальций-дефицитных рационов питания школьников [10, 13–15].

Цель работы — оценить особенности однонуклеотидных замен гена главного комплекса гистосовместимости *HLA-DRA C/T* (*rs3135388*) и гена рецептора дофамина *DRD2* (*rs1800497*) у школьников с патологией костно-мышечной системы (класс M54.9) в условиях аэрогенной экспозиции тяжёлыми металлами (на примере никеля, марганца и свинца).

Материалы и методы

Проведено обследование 108 школьников в возрасте от 7 до 11 лет, проживающих на промышленно развитой территории. Группа наблюдения включала 56 детей с диагнозом «дорсопатия» с болевым синдромом дорсалгия (класс M54.9). Группу сравнения составили дети ($n = 52$) с диагнозом «дорсопатия» без присоединения дорсалгии (M43.9). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, этническому составу, социально-экономическому уровню семьи, качеству и составу питания.

Таблица 1 / Table 1

Сравнительный анализ уровня контаминации крови свинцом, марганцем, никелем у школьников с дорсопатией
Comparative analysis of the level of blood contamination with lead, manganese, and nickel in schoolchildren with dorsopathy

Химическое вещество Chemicals	Референтный диапазон Reference range	Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Reference group	<i>p</i>
Свинец в крови, мг/дм ³ Lead in blood, mg/dm ³	< 0.01*	0.0216 ± 0.00362	0.01037 ± 0.00058	0.0000
Марганец в крови, мг/дм ³ Manganese in blood, mg/dm ³	0.004–0.013	0.017 ± 0.003	0.013 ± 0.002	0.030
Никель в крови, мг/дм ³ Nickel in blood, mg/dm ³	0.00202–0.00225	0.00969 ± 0.0026	0.00679 ± 0.00108	0.0440

Примечание. * – Ш. Тонг, 2000 г.; *p* – достоверность, *p* < 0,05.
Note: * – Sh. Tong, 2000; *p* – significance level, *p* < 0.05.

Содержание свинца, никеля, марганца в воздухе и крови определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на масс-спектрометре Agilent 7500сх (Agilent Technologies Inc., США) в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.3481–17 «Измерение массовых концентраций химических элементов в атмосферном воздухе методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой», МУК 4.1.3230–14 «Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой» и МУК 4.1.3161–14 «Методика измерений массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой».

Содержание дофамина определяли иммуноферментным методом согласно инструкции к коммерческому набору Dopamine ELISA Fast Track (Labor Diagnostika Nord GmbH, Германия).

Уровень ионизированного кальция (Ca) устанавливали с применением пакета с растворами Na/K/Ca/pH (Medica, США) на ион-селективном анализаторе электролитов EasyLyte Calcium (Medica Corp., США)

Исследование полиморфизма гена рецептора дофамина *DRD2 C2137T* (rs1800497) и гена главного комплекса гистосовместимости *HLA-DRA C/T* (rs3135388) проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с применением набора реагентов компании «Синтол» (Россия) на амплификаторе BioRAD CFX96 (Сингапур).

Статистическая обработка количественных показателей проводилась в программе Statistica 6.0. Использовали параметрические и непараметрические статистические критерии: *X* – среднее, *SD* – стандартное отклонение, *W* – Шапиро – Уилка, *t*-критерий Стьюдента, *HWE* – оценка соответствия равновесию Харди – Вайнберга, *OR* – отношение шансов, *CI* – доверительный интервал, *RR* – относительный риск. Результаты считали достоверными при *p* < 0,05.

Результаты

Установлено, что на территории обследования среднесуточная доза аэрогенной экспозиции составила для никеля 6,39 · 10⁻³ мг/(кг · день) (концентрация в атмосферном воздухе 0,004 мг/м³), марганца 15,3 · 10⁻³ мг/(кг · день) (концентрация в атмосферном воздухе 0,01 мг/м³) и свинца 0,6 · 10⁻³ мг/(кг · день) (концентрация в атмосферном воздухе 0,0004 мг/м³), что в 35,5; 43,7 и 11,8 раза превышает аналогичную экспозицию на территории сравнения для никеля (0,18 · 10⁻³ мг/(кг · день); марганца 0,35 · 10⁻³ мг/(кг · день) и свинца 0,051 · 10⁻³ мг/(кг · день) соответственно. Исследование биосред школьников показало превышение содержания свинца в крови детей группы наблюдения (0,0216 ± 0,00362 мг/дм³) относительно референтного уровня (0,01 мг/дм³) и значений группы сравнения (0,01037 ± 0,00058 мг/дм³) в 2 раза. Среднее значение содержания свинца в крови детей группы сравнения не отличалось

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей у школьников с дорсопатией
Comparative analysis of the distribution of frequencies of genotypes and alleles in schoolchildren with dorsopathy

Ген Gene	Генотип / аллель Genotype / allele	Относительная частота, % Relative frequency, %		χ^2	<i>p</i>	OR (95% CI)
		Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Reference group			
<i>HLA-DRA C/T</i> (rs3135388)	C/C	83.3*	52.4	5.77	0.02	4.55 (1.15–17.995)
	C/T	16.7	38.1	5.77	0.02	0.33 (0.08–1.30)
	T/T	0	9.5	5.77	0.02	–
	C	91.7*	71.4	6.28	0.01	4.40 (1.30–14.95)
	T	8.3	28.6	6.28	0.01	0.23 (0.07–0.77)
<i>DRD2 C2137T</i> (rs1800497)	C/C	45	78	6.86	0.0088	0.24 (0.08–0.75)
	C/T	35	17	6.86	0.0088	2.54 (0.74–8.76)
	T/T	20	5	6.86	0.0088	4.75 (0.79–28.59)
	C	63	86	8.86	0.0029	0.27 (0.11–0.66)
	T	37*	14	8.86	0.0029	3.76 (1.53–9.28)

Примечание. Все выборки соответствовали нормальному распределению Шапиро – Уилка, *p* < 0,05; * – достоверное межгрупповое различие.
Note: all samples corresponded to the normal Shapiro – Wilk distribution, *p* < 0.05; * – significant intergroup difference.

от референтных значений. Аналогичные результаты получены при проведении оценки контаминации биосред (крови) марганцем — превышение содержания марганца в крови детей группы наблюдения относительно референтного диапазона ($0,004\text{--}0,013\text{ мг/дм}^3$) и значений группы сравнения ($0,017 \pm 0,003\text{ мг/дм}^3$) в 1,3 раза; а никелем — превышение содержания в крови детей группы наблюдения относительно референтного уровня ($0,00202 \pm 0,00011\text{ мг/дм}^3$) и значений группы сравнения ($0,00969 \pm 0,0026\text{ мг/дм}^3$) в 1,43 раза (табл. 1).

По результатам изучения распределения частот аллелей и генотипов дети с дорсопатией, сопровождающейся дорсалгией, характеризуются повышенной относительно группы сравнения частотой Т-аллеля гена рецептора дофамина *DRD2* C2137T (rs1800497) в 2,6 раза (OR = 3,76; CI: 1,53–9,28, относительный риск: RR = 1,73; CI: 1,33–2,22; $p < 0,005$), а также повышенной в 1,28 раза частотой С-аллеля гена главного комплекса гистосовместимости *HLA-DRA* C/T (rs3135388) (отношение шансов: OR = 4,4; CI: 4,4 (1,3–14,95) и гомозиготного СС генотипа в 1,59 раза (OR = 4,55; CI = 1,15–17,995; $p < 0,005$) (табл. 2).

Сравнительный анализ показателей крови учащихся выявил характерные для обеих исследуемых групп повышенные в сравнении с референтным диапазоном концентрации нейромедатора дофамина и ионизированного кальция. Причём дети с синдромом дорсалгии отличались более высокими уровнями концентраций катехоламина и свободного кальция с кратностью превышения нормы в 1,4 и 1,1 раза соответственно.

Показано, что группа детей с дорсопатией и болевым синдромом отличается большей распространённостью минорного Т-аллеля гена рецептора дофамина *DRD2* C2137T (rs1800497) и плюс-аллеля С и СС гомозиготного генотипа гена главного комплекса гистосовместимости *HLA-DRA* C/T (rs3135388), ассоциированных с нарушениями в системе нейроиммунного контроллинга и структуры костной ткани, что отражается гиперэкспрессией нейромедатора дофамина и маркера резорбции костной ткани — ионизированного кальция в крови, связанных со снижением минеральной плотности кости, деформацией позвоночника и болевым синдромом, достоверно сопряжённых с условиями избыточной контаминации биосред тяжёлыми металлами (свинцом, марганцем, никелем).

Обсуждение

Показано, что достоверно повышенная частота Т-аллеля гена *DRD2* C2137T у школьников с дорсалгией, сопряжённая с содержанием никеля, марганца и свинца в крови, согласуется с известными литературными данными о снижении плотности кости у носителей данного полиморфизма и позволяет предположить, что преобладание Т-аллеля в гене дофамина рецептора *DRD2* C2137T обуславливает предрасположенность к формированию патологий костной системы и позвоночного столба в условиях повышенных концентраций никеля, марганца и свинца в крови [16].

Антиген гистосовместимости II класса HLA, DR альфа-цепь — это белок, который в человеческой популяции кодируется геном *HLA-DRA*, играет центральную роль в иммунной системе, представляя пептиды, полученные из внеклеточных белков, ассоциированных с аутоиммунными процессами [17]. Преобладание С-аллеля и наличие генотипа СС гена *HLA-DRA* C/T (rs3135388) в группе наблюдения приводит к активации антигенпрезентирующей способности системы гистосовместимости, избыточности процессов контроллинга презентабельности пептидов, в том числе структурно изменённых [17]. Наличие выявленного варианта аллель-плюс гена *HLA-DRA* C/T (rs3135388) в группе наблюдения ассоциировано с повышенной активностью процессов представления антигенов Т-лимфоцитам главным комплексом гистосовместимости, в качестве которых выступают низкомолекулярные гаптены (никель, марганец, свинец), что, согласно выдвинутой нами гипотезе, приводит

к аутоиммунным нарушениям в системах-мишенях и, как следствие, к формированию нарушений в системе опорно-двигательного аппарата в условиях комбинированной избыточной нагрузки тяжёлыми металлами.

Результаты данного исследования демонстрируют возможность присоединения болевого синдрома (дорсалгии) у пациентов с дорсопатией в условиях избыточной контаминации крови никелем, марганцем и свинцом, превышающей фоновый уровень, с одновременным дисбалансом маркеров костного обмена и нейрорегуляции — ионизированного кальция и дофамина.

Дофамин — один из основных нейромедиаторов центральной нервной системы, приводящий в действие все нервные структуры мозга. Дофаминовый рецептор D2 контролирует двигательную активность и мышечные сокращения, принимает участие в процессах обучения и памяти, регулирует уровень внутриклеточного кальция, участвует в облегчении нейропатической боли, поддержании хронической боли (в том числе дорсалгии), поскольку его «болевая» активность выше остальных дофаминовых рецепторов [16, 18].

Никель и свинец способны модулировать нейротрансмиссию и дофаминергическую нейротрансмиссию через блокирование кальциевых каналов [19]. Несколько экспериментальных исследований (*in vivo*, *ex vivo* или в естественных условиях) показали, что воздействие Ni^{2+} изменяет (как увеличивает, так и уменьшает в зависимости от концентрации) высвобождение дофамина благодаря его способности блокировать поступление кальция через каналы [8, 12]. Мп нарушает функцию нейромедиаторов дофамина (DA), глутамата, гамма-аминомасляной кислоты и ацетилхолина [14]. Нарушения в нейротрансмиссии приводят к двигательным, когнитивным и поведенческим расстройствам. При поступлении избыточных доз свинца в организм, депонирующего в первую очередь в костной ткани, происходит вытеснение из неё кальция, в результате чего в биосредах обнаруживается увеличение содержания свободного (ионизированного) кальция, выполняющего ключевые функции в сокращении сердечной и скелетной мышц, передаче нервных импульсов. Данный процесс может сопровождаться раздражением болевых рецепторов, мышечным спазмом, а также часто встречающимся проявлением дорсопатии — остеохондрозом [20, 21].

Таким образом, мы предполагаем, что полиморфизмы кандидатных генов *DRD2* C2137T (rs1800497) и гена главного комплекса гистосовместимости *HLA-DRA* C/T (rs3135388) ассоциированы с особенностями проявлений дорсопатии и дорсалгии, обуславливают нарушения процессов нейроиммунного контроллинга с избыточностью экспрессии, повышающих чувствительность тканей нейромедиаторов (дофамин) и формированием процессов гаптенной невосприимчивости к адьювантам (*HLA-DRA*), в качестве которых выступают тяжёлые металлы (свинец, марганец, никель), что приводит к модификации течения дорсопатии.

Заключение

Показано, что на территории наблюдения установлена повышенная концентрация никеля ($6,39 \cdot 10^{-3}\text{ мг/(кг} \cdot \text{день)}$), марганца ($15,3 \cdot 10^{-3}\text{ мг/(кг} \cdot \text{день)}$) и свинца ($0,6 \cdot 10^{-3}\text{ мг/(кг} \cdot \text{день)}$) в атмосферном воздухе с кратностью превышения их содержания на территории проживания группы сравнения от 11,8 до 43,7 раза. Биосреды детей группы наблюдения отличались повышенным уровнем контаминации свинцом, марганцем и никелем по отношению к аналогичным показателям группы сравнения в 2; 1,3 и 1,43 раза соответственно. Сравнительный анализ генетического профиля и показателей гомеостаза учащихся с дорсопатией, проживающих в зоне аэрогенной экспозиции тяжёлыми металлами, выявил в группе детей, характеризующихся наличием дорсалгии и контаминацией свинцом, марганцем, никелем, особенности полиморфизма генов-кандидатов достоверно повышенную

частоту Т-аллеля гена рецептора дофамина *DRD2* C2137T (rs1800497) (относительный риск: RR = 1,73; CI: 1,33–2,22; $p < 0,005$) и С-аллеля гена главного комплекса гистосовместимости *HLA-DRA* C/T (rs3135388) по отношению к группе сравнения в 2,6 и 1,28 раза соответственно, сопряжённые с увеличением выработки дофамина и ионизированного кальция, а также нарушениями процессов нейроиммунного

контроллинга, обмена костной ткани и болевым синдромом. Изменения лабораторных и генетических показателей, установленные в данном исследовании, позволяют сформировать комплекс прогностических маркеров, повышающих вероятность развития дорсопатии, модифицированной контаминацией биосред металлами (свинец, марганец, никель) с формированием болевого синдрома (дорсалгия).

Литература

(п.п. 8, 9, 11–21 см. References)

1. Валина С.Л., Штина И.Е., Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Эйфельд Д.А. Закономерности развития у школьников болезней костно-мышечной системы в условиях комплексного воздействия факторов среды обитания и образа жизни. *Анализ риска здоровья*. 2021; (3): 54–66. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.3.05> <https://elibrary.ru/vsffju>
2. Золотникова Г.П., Капцов В.А., Кургуз Р.В. Влияние техногенного загрязнения на показатели здоровья учащихся лицеев. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(5): 470–4. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-470-474> <https://elibrary.ru/ysqdif>
3. Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н., Орешко А.Ю. Мониторинг заболеваемости патологиями костно-мышечной системы и соединительной ткани в Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019; 12(1): 5–13. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.5-13> <https://elibrary.ru/cyzxcbb>
4. Покатилов А.Б., Новак А.П., Сарванова С.В., Ярошенко И.П. О тревожных тенденциях роста заболеваемости костно-мышечной системы у детей и подростков и перспективах их профилактики. *Главврач Юга России*. 2020; (1): 19–22. <https://elibrary.ru/nptjqu>
5. Мансурова Г.Ш., Мальцев С.В., Рябчиков И.В. Особенности формирования опорно-двигательной системы у школьников: заболевания, причины и возможные пути коррекции. *Практическая медицина*. 2019; 17(5): 51–5. <https://elibrary.ru/kfyxcj>
6. Мансурова Г.Ш., Мальцев С.В., Рябчиков И.В. Оценка уровня обеспеченности кальцием детей с патологией опорно-двигательного аппарата. *Практическая медицина*. 2018; (2): 52–6. <https://elibrary.ru/uxoqrw>
7. Ахполова В.О., Брин В.Б. Современные представления о кинетике и патогенезе токсического воздействия тяжелых металлов (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; 27(1): 55–61. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16578>
8. Мирзоев Э.Б., Кобылко В.О., Полякова И.В., Губина О.А. Метаболизм свинца и механизмы его цитотоксического действия в организме млекопитающих (обзор). *Сельскохозяйственная биология*. 2018; 53(6): 1131–41. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2018.6.1131rus> <https://elibrary.ru/yufqhb>
9. Valina S.L., Shtina I.E., Maklakova O.A., Ustinova O.Yu., Einfeld D.A. Regularities in diseases of the musculoskeletal system developing in schoolchildren under complex exposure to environmental factors and factors related to lifestyle. *Health Risk Analysis*. 2021; (3): 54–66. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.3.05> <https://elibrary.ru/zduumj>
10. Zolotnikova G.P., Kapstov V.A., Kurguz R.V. Influence of technogenic pollution on health indices of students of lycees. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2017; 96(5): 470–4. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-470-474> <https://elibrary.ru/ysqdif> (in Russian)
11. Oleynikova T.A., Pozhidaeva D.N., Oreshko A.Yu. Prevalence survey of musculoskeletal and connective tissue disorders in the Russian Federation. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2019; 12(1): 5–13. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.5-13> <https://elibrary.ru/cyzxcbb> (in Russian)
12. Pokatilov A.B., Nova A.P., Sarvanova S.V., Yaroshenko I.P. Worrying trends in the incidence of musculoskeletal system in children and adolescents and prospects their prevention. *Glavvrach Yuga Rossii*. 2020; (1): 19–22. <https://elibrary.ru/nptjqu> (in Russian)
13. Mansurova G.Sh., Maltsev S.V., Ryabchikov I.V. Features of formation of the musculoskeletal system in schoolchildren: diseases, causes and possible ways of correction. *Prakticheskaya meditsina*. 2019; 17(5): 51–5. <https://elibrary.ru/kfyxcj> (in Russian)
14. Mansurova G.Sh., Maltsev S.V., Ryabchikov I.V. Estimation of calcium supply of children with musculoskeletal system pathology. *Prakticheskaya meditsina*. 2018; (2): 52–6. <https://elibrary.ru/uxoqrw> (in Russian)
15. Akhpolova V.O., Brin V.B. Actual concepts of heavy metals' kinetics and pathogenesis of toxic. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologii*. 2020; 27(1): 55–61. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16578> (in Russian)
16. Martínez-Martínez M.I., Muñoz-Fambuena I., Cauli O. Neurotransmitters and Behavioral Alterations Induced by Nickel Exposure. *Endocr. Metab. Immune. Disord Drug Targets*. 2020; 20(7): 985–91. <https://doi.org/10.2174/187530319666191202141209>
17. Budinger D., Barral S., Soo A.K.S., Kurian M.A. The role of manganese dysregulation in neurological disease: emerging evidence. *Lancet Neurol*. 2021; 20(11): 956–68. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00238-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00238-6)
18. Mirzoev E.B., Kobylko V.O., Polyakova I.V., Gubina O.A. Metabolism and mechanisms of cytotoxic action of the lead in mammals. *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya*. 2018; 53(6): 1131–41. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2018.6.1131rus> <https://elibrary.ru/yufqhb> (in Russian)
19. Chen P., Totten M., Zhang Z., Bucinca H., Erikson K., Santamaría A., et al. Iron and manganese-related CNS toxicity: mechanisms, diagnosis and treatment. *Expert Rev. Neurother*. 2019; 19(3): 243–60. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1581608>
20. Song X., Fiati Kenston S.S., Kong L., Zhao J. Molecular mechanisms of nickel induced neurotoxicity and chemoprevention. *Toxicology*. 2017; 392: 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.10.006>
21. Rondanelli M., Faliva M.A., Peroni G., Infantino V., Gasparri C., Iannello G., et al. Essentiality of manganese for bone health: an overview and update. *Natural Product Communications*. 2021; 16(5): 1–8. <https://doi.org/10.1177/1934578X211016649>
22. Baj J., Flieger W., Barbachowska A., Kowalska B., Flieger M., Forma A., et al. Consequences of disturbing manganese homeostasis. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24(19): 14959. <https://doi.org/10.3390/ijms241914959>
23. Conley T.E., Richardson C., Pacheco J., Dave N., Jursa T., Guazzetti S., et al. Bone manganese is a sensitive biomarker of ongoing elevated manganese exposure, but does not accumulate across the lifespan. *Environ. Res*. 2022; 204(Pt. D): 112355. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112355>
24. Chiang T.I., Lane H.Y., Lin C.H. D2 dopamine receptor gene (DRD2) *TaqIA* (rs1800497) affects bone density. *Sci. Rep*. 2020; 10(1): 13236. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70262-0>
25. Andersson Svärd A., Benatti E., Lundgren M., Lernmark Å., Maziarz M., Elding Larsson H. Possible relationship between the HLA-DRA1 intron haplotype of three single-nucleotide polymorphisms in intron 1 of the HLA-DRA1 gene and autoantibodies in children at increased genetic risk for autoimmune type 1 diabetes. *Immunohorizons*. 2022; 6(8): 614–29. <https://doi.org/10.4049/imunohorizons.2200039>
26. Sato D., Narita M., Hamada Y., Mori T., Tanaka K., Tamura H., et al. Relief of neuropathic pain by cell-specific manipulation of nucleus accumbens dopamine D1- and D2-receptor-expressing neurons. *Mol. Brain*. 2022; 15(1): 10. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00896-2>
27. Santa Maria M.P., Hill B.D., Kline J. Lead (Pb) neurotoxicology and cognition. *Appl. Neuropsychol. Child*. 2019; 8(3): 272–93. <https://doi.org/10.1080/21622965.2018.1428803>
28. Puopolo M. The hypothalamic-spinal dopaminergic system: a target for pain modulation. *Neural. Regen. Res*. 2019; 14(6): 925–30. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.250567>
29. Cha M., Choi S., Kim K., Lee B.H. Manganese-enhanced MRI depicts a reduction in brain responses to nociception upon mTOR inhibition in chronic pain rats. *Mol. Brain*. 2020; 13(1): 158. <https://doi.org/10.1186/s13041-020-00687-1>

Сведения об авторах

Отавина Елена Алексеевна, мл. науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: eleninca@mail.ru
Казакова Ольга Алексеевна, ст. науч. сотр., зав. лаб. иммуногенетики отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия.

Information about the authors

Elena A. Otavina, Junior Researcher of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6173-6017> E-mail: eleninca@mail.ru

Olga A. Kazakova, Senior Researcher, Head of the Immunogenetics Laboratory of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>