



Аликина И.Н., Долгих О.В.

Биомаркёры аэрогенной экспозиции формальдегидом на примере детского населения с аллергопатологией

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. Формальдегид (ФА) является распространённым загрязнителем и аллергеном. Предполагается, что он увеличивает риск развития ассоциированных с иммунной системой заболеваний [1]. Известно, что ассоциированные с аллергией фенотипы Т-лимфоцитов значительно преобладают в крови человека, который постоянно подвергается воздействию ФА [2].

Материалы и методы. Были обследованы 74 ребёнка в возрасте от 7 до 13 лет, проживающих вблизи санитарно-защитной зоны предприятия металлообрабатывающей промышленности, где концентрации формальдегида в атмосферном воздухе соответствуют 0,6 ПДК_{с.с.} (34 из которых — дети, имеющие заболевания аллергической природы). Иммунологические параметры были измерены с помощью проточной цитометрии и иммуноферментного анализа. Генетический анализ проводился с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Результаты. У детей основной группы уровень формальдегида в крови был значительно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Сравнительный анализ кластеров клеточной дифференцировки в анализируемых группах позволил выявить достоверную гиперэкспрессию регуляторных медиаторов в группе наблюдения: CD277⁺, CD284⁺, специфического IgE к формальдегиду в 1,2–3,4 раза относительно группы сравнения. Анализ причинно-следственных связей продемонстрировал положительную корреляционную связь уровня формальдегида в крови с гиперэкспрессией CD277⁺ как ко-стимулирующим фактором аллергических и аутоиммунных заболеваний, а оценка относительного риска развития аллергических реакций в условиях контаминации формальдегидом показала наличие риска избыточной экспрессии CD284⁺, участвующего в формировании аллергии.

Ограничения исследования. Ограниченная по количеству обследованных детей выборка.

Заключение. Низкоуровневая аэрогенная экспозиция формальдегидом в среднесуточной дозе приводит к его избыточной контаминации в биосредах, сопровождается формированием общей и специфической к изучаемому токсиканту сенсibilизации детского организма, сопровождается гиперэкспрессией CD277⁺ и CD284⁺, что на фоне полиморфизма гена GPx4 C718T rs713041 свидетельствует о повышении риска развития аллергопатологии у генетически рандомизированной выборки в условиях контаминации формальдегидом.

Ключевые слова: аэрогенная экспозиция; формальдегид; дети; аллергия; кластеры клеточной дифференцировки; полиморфизм гена

Соблюдение этических стандартов. Исследование проводилось в полном соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ-Р 52379–2005. По итогам заседания Комиссии было подготовлено заключение Локального комитета по этике, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (Протокол № 8 от 14.03.2023 г.). Все участники (или их законные представители) дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Аликина И.Н., Долгих О.В. Биомаркёры аэрогенной экспозиции формальдегидом на примере детского населения с аллергопатологией. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(11): 1412–1416. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-11-1412-1416> <https://elibrary.ru/twibii>

Для корреспонденции: Аликина Инга Николаевна, e-mail: alikina.in@mail.ru

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 09.09.2024 / Принята в печать: 19.11.2024 / Опубликовано: 17.12.2024

Inga N. Alikina, Oleg V. Dolgikh

Biomarkers of exposure to airborne formaldehyde in children with allergic pathologies

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

ABSTRACT

Introduction. Formaldehyde (FA) is a wide-spread pollutant and allergen. It is believed to create elevated risks of diseases associated with the immune system. Allergy-associated phenotypes of T-lymphocytes are known to prevail significantly in blood of people who are permanently exposed to FA.

Materials and methods. Seventy four 7 to 13 years children living near the sanitary protection zone of a metalworking enterprise, where the concentrations of formaldehyde in the atmospheric air correspond to 0.6 MPC_{a.d.} (34 of whom are children with allergic diseases). Immunological indices were measured using flow cytometry and enzyme immunoassay. The genetic analysis was performed using real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. In the children of the main group, the FA blood level was significantly higher than in the comparison group ($p < 0.05$). Comparative analysis of cell differentiation clusters in the examined groups established in the test group authentic hyperexpression of some regulatory mediators including CD277⁺, CD284⁺, and IgE specific to FA. Their levels were 1.2–3.4 times higher than in the reference group. Our analysis of cause-effect relations showed a positive correlation between FA blood levels and CD277⁺ hyperexpression as a co-stimulating factor able to cause allergic and autoimmune diseases. We also assessed a relative risk of allergic reactions under formaldehyde contamination; as a result, we detected a risk of excessive expression of CD284⁺, which participates in the development of allergy.

Limitations. The sample was limited to the number of examined children.

Conclusion. Low-level exposure to airborne FA creates its elevated levels in biological media; is accompanied with general sensitization in a child's body as well as specific one to the analyzed toxicant; is associated with CD277⁺ and CD284⁺ hyperexpression. The latter, with rs713041 polymorphism of the GPx4 C718T gene in the background, indicates an elevated risk that allergic pathology may develop in a genetically randomized sample under formaldehyde contamination.

Keywords: airborne exposure; formaldehyde; children; allergy; cell differentiation clusters; gene polymorphism

Compliance with ethical standards. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Helsinki Declaration, as well as the National Standard of the Russian Federation GOST-R 52379–2005, which is based on the recommendations on good clinical practice (ICH E6 GCP) The World Medical Association. Following the meeting of the Commission, the conclusion of the Local Ethics Committee was prepared, created on the basis of the Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk management Technologies of the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing” (Protocol No. 8 of 03/14/2023). All participants (or their legal representatives) gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Alikina I.N., Dolgikh O.V. Biomarkers of exposure to airborne formaldehyde in children with allergic pathologies. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(11): 1412–1416. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-11-1412-1416> <https://elibrary.ru/twibii> (In Russ.)

For correspondence: Inga N. Alikina, e-mail: alikhina.in@mail.ru

Contributions: I.N. Alikina – data collection and analysis, writing and editing the text; O.V. Dolgikh – study concept and design, writing, and editing the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and the approval of the final version of the article.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: September 9, 2024 / Accepted: November 19, 2024 / Published: December 17, 2024

Введение

Атмосфера промышленных городов характеризуется высокой концентрацией формальдегида (ФА). ФА, как потенциальный аллерген и канцероген, подтвержденный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), наносит серьёзный вред таким системам человека, как дыхательная и иммунная [3]. Эпидемиологические исследования показывают, что воздействие ФА может влиять на распространённость и тяжесть астмы [4]. Цитотоксичность и канцерогенез ФА явно демонстрируют две различные клеточные функции ФА: индуцирование гибели клеток и способствование их пролиферации. Степень отклонения уровня ФА от фонового определяет воздействие его на клетки [5]. Известно, что длительное воздействие ФА может вызвать воспаление и повреждение клеток слизистых оболочек верхних дыхательных путей, что может привести к гиперчувствительности и потенциальному повреждению лёгких. ФА, обладающий алергизирующим действием, может вызвать развитие ринита, ларингита и бронхоспастического синдрома, а также бронхиальной астмы, отёка Квинке и крапивницы. При вдыхании ФА оказывает общетоксическое воздействие на организм, что может привести к развитию сенсибилизирующего и иммуотропного эффектов, которые проявляются антителообразованием специфических иммуноглобулинов (IgE, IgG, IgM) к ФА, возрастанием содержания Т-клеток иммунологической памяти, антигенной стимуляцией иммунной системы [6, 7]. ФА может реагировать с ДНК, и в большинстве исследований он проявляет генотоксичность во время мутационных тестов *in vitro* и *in vivo* [8]. Установлено, что проживание детского населения в условиях, когда атмосферный воздух загрязнён органическими соединениями и тяжёлыми металлами, может привести к увеличению заболеваемости респираторными заболеваниями, при этом риск развития респираторных заболеваний с аллергическим компонентом увеличивается в 3,5 раза [9].

Проблема изучения иммуноотоксического действия химических факторов в загрязнённом атмосферном воздухе в настоящее время чрезвычайно актуальна, поскольку нарушение иммунной функции может привести к развитию аутоиммунных, аллергических и онкогенных процессов, а биомаркёры, которые могут идентифицировать риск нежелательных последствий для здоровья, связанных с загрязнением воздуха, необходимы для понимания воздействия ФА на организм человека.

Цель работы – изучить особенности биомаркёров аэрогенной экспозиции формальдегидом на примере детского населения с аллергопатологией.

Материалы и методы

В нашем исследовании было обследовано детское население ($n = 74$) в возрасте от 7 до 13 лет, которое постоянно проживало недалеко от металлообрабатывающего завода с санитарно-защитной зоной, где концентрация ФА в атмосферном воздухе составляет 0,6 ПДКс.с. Группа наблюдения

состояла из 34 детей с различными формами аллергических состояний: хроническим ринитом (J31.0), другими типами аллергического ринита (J30.3) и другими формами атопического дерматита (L20.8). Для сравнения была также включена контрольная группа из 40 детей, не страдающих аллергией. Группы детей состояли примерно из равного числа девочек и мальчиков и проживали в исследуемых районах с рождения. В исследуемом районе хроническое аэрогенное воздействие ФА было признано чрезмерным для обследованных детей, при этом индекс опасности (ИП) превышал допустимый уровень в 32,1 раза для развития респираторных заболеваний и в 10,8 раза для иммунной системы.

Лабораторное обследование включало исследование общего анализа крови. Количество эозинофилов в крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе DREW-3 (Biocode Hycel Holdings SAS, Франция). Анализ содержания в крови CD277 и CD284 лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии. Процент клеток в образце определяли на проточном цитометре FACSCalibur производства Becton, Dickinson and Company, используя универсальное программное обеспечение CELLQuestPro.

Для анализа полиморфизма гена *GPX4* rs713041 мы использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР с флуоресцентной детекцией в реальном времени проводили на приборе CFX96 производства Bio-Rad Laboratories.

Уровень общего иммуноглобулина Е (IgE) определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Уровень специфического IgE к формальдегиду определяли путём тестирования на аллергены с использованием алергосорбентного теста.

Путём мониторинга уровней загрязняющих веществ в воздухе населённого пункта в течение длительного периода времени была проведена гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха на исследуемой территории. Результаты были оценены с целью сравнения их соответствия с государственными санитарно-эпидемиологическими нормативами, изложенными в СанПиН 2.1.3684–21¹. Это было сделано путём сравнения их с гигиеническими нормативами (ПДК_{с.с.}), установленными СанПиН 1.2.3685–21² «Оценка риска здоровью детского населения в условиях хронического аэрогенного воздействия химических факторов» выполнена в соответствии с Р 2.1.10.1920–04³ с расчётом индекса опасности

¹ СанПиН 2.1.3684–21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

² СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».

³ Р 2.1.10.1920–04 Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ: Руководство 2.1.10.1920–04. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.

Таблица 1 / Table 1

Изменения показателей иммунитета в исследуемых группах, $M \pm m$
Changes in immunity indices in the studied groups, $M \pm m$

Показатель Index	Физиологическая норма Physiological norm	Группа наблюдения Observation group $n = 34$	Группа сравнения Reference group $n = 40$	p
CD277/butyrophilin-3 (BTN3A) – лимфоциты CD277/butyrophilin-3 (BTN3A) – lymphocytes				
отн. количество, % relative number, %	4.6–14.36	17.50 ± 1.074	5.08 ± 0.620	0.000
абс. количество, $10^9/\text{дм}^3$ abs., $10^9/\text{дм}^3$	0.2–1.81	0.52 ± 0.037	0.15 ± 0.020	0.000
TLR4 (CD284) – лимфоциты TLR4 (CD284) – lymphocytes				
отн. количество, % relative count, %	2.7–4.02	10.38 ± 0.827	3.95 ± 0.416	0.000
абс. количество, $10^9/\text{дм}^3$ abs. count, $10^9/\text{дм}^3$	0.04–0.2	0.31 ± 0.024	0.12 ± 0.012	0.000
IgE, ME/см ³ IgE total, IU/см ³	0–49.9	109.345 ± 19.171	69.984 ± 5.79	0.053
IgE к формальдегиду, у. е. IgE to formaldehyde, c. u.	0–0.15	0.258 ± 0.053	0.09 ± 0.01	0.003

Примечание. p – разница между средними значениями показателей по исследуемым группам.
Note: p is the difference between the average indices values on the studied groups

(Н1), который определяли с учётом критических органов и систем, адекватных факторам воздействия при ингаляционном поступлении.

Было проведено исследование по анализу концентрации ФА как приоритетного загрязнителя в отобранных пробах атмосферного воздуха с целью изучения влияния химических факторов окружающей среды на здоровье человека. Среднесуточная концентрация рассчитана на основании проведённого анализа пробы. Если содержание определяемого компонента в воздухе было меньше самого низкого определяемого предела ($< \text{НПО}$), то в соответствии с методологией измерения для расчёта средней арифметической и среднесуточной концентраций использовались значения, равные половине самого низкого определяемого предела ($1/2 \text{ НПО}$).

В соответствии с МУК 4.1.1045–01 определяли концентрацию ФА в воздухе, используя метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Измерение содержания ФА в образцах крови проводилось на капиллярном газовом хроматографе «Кристалл 5000» производства ЗАО «СКБ Хроматек» в соответствии с МУК 4.1.2111–06 сотрудниками химико-аналитического отдела нашего Центра.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета Statistica, version 10.0 (StatSoft, Inc.) и Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft). Учитывая, что данные в группах соответствовали закону нормального распределения, были рассчитаны стандартные отклонения и ошибки средних величин. Чтобы определить, были ли значимые различия между группами, мы использовали непарный t -критерий, чтобы отклонить нулевую гипотезу (о том, что различий нет), уровень статистической значимости принимался как $p < 0,05$. В некоторых случаях также рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (r) для изучения взаимосвязи между признаками. Был проведён регрессионный анализ для определения значимости моделей на основе критерия Фишера и коэффициента детерминации (R -квадрат). Чтобы определить влияние приоритетных факторов нарушений на функцию иммунной системы, были рассчитаны относительный риск (RR) и пределы доверительного интервала (95% CI). Использовали уровень значимости $p < 0,05$ при значении $RR > 1$ и нижней границе CI больше 1.

Критерии соответствия условиям исследования: возраст 7–13 лет, наличие аллергии и добровольное согласие детей/родителей (опекунов) на исследование.

Критерии несоответствия условиям исследования: психические заболевания, несоответствие условиям отбора.

Результаты

У детей из группы наблюдения, которые проживали в районах с низким уровнем аэрогенного воздействия ФА, равным 0,6 ПДКс.с. при среднесуточной дозе в $7,74 \cdot 10^{-2}$ мкг/(кг · день), уровень ФА в крови был достоверно выше ($0,0251 \pm 0,0047$ мг/дм³) по сравнению с группой сравнения ($0,0175 \pm 0,0023$ мг/дм³), разница в 1,4 раза ($p = 0,015$).

Основная группа детей имела более высокий уровень общей чувствительности (IgE) с превышением физиологической нормы у 54,2% обследованных. Результаты клинического исследования крови на содержание эозинофилов показало превышение референтного значения у 70,8% детей основной группы. Было установлено, что частота регистрируемых проб с превышением физиологической нормы по критериальным показателям иммунорегуляции (абсолютных и относительных значений CD277, CD284 и специфического IgE к формальдегиду) составила 71,3; 68,5 и 85,1% соответственно ($p = 0,000–0,046$) (табл. 1).

Сравнительный анализ кластеров клеточной дифференцировки в анализируемых группах позволил выявить достоверную гиперэкспрессию регуляторных медиаторов в группе наблюдения, ассоциированных с аллергией: бутирофилина CD277 отн./абс., Toll-подобного рецептора 4 CD284 отн./абс., специфического IgE к формальдегиду в 3,4; 3,5; 2,6 и 1,2 раза соответственно по сравнению с группой сравнения (см. табл. 1).

Результатами оценки относительного риска (RR)⁴ развития аллергии в условиях воздействия формальдегида показали, что существует повышенный риск избыточной экспрессии мембранных показателей клеточной дифференцировки: CD277⁺отн. ($RR = 1,2$; 95% CI 0,81–1,90), CD4⁺CD284⁺ отн. ($RR = 1,3$; 95% CI 1,02–1,64), CD4⁺CD284⁺ абс. ($RR = 1,3$; 95% CI 1,06–1,68) в крови обследуемого детского контингента. Изучение причинно-следственных связей показало наличие достоверной зависимости иммунорегуляторных эффектов от уровня контаминации биосред ФА. Так определена высокая положительная связь повышения IgE ($R^2 = 0,71$; $F = 20,13$ при $p \leq 0,000$) и кластера CD277⁺от уровня формальдегида в крови ($R^2 = 0,89$, $F = 59,43$; $p \leq 0,000$).

По результатам оценки частотности аллелей и генотипов гена глутатионпероксидазы 4 (GPx4 C718T rs713041) уста-

⁴ Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей гена *GPx4 C718T* в исследуемых группах
Comparative analysis of the distribution of genotypes and alleles of the *GPx4 C718T* gene frequency in the studied groups

Ген Gene	Генотип/аллель Genotypes/alleles	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 34	Группа сравнения Reference group <i>n</i> = 40	OR (95% CI)	Уровень значимости Significance level <i>p</i>
<i>GPx4 C718T rs713041</i>	CC	37.25	37.74	0.98 (0.44–2.17)	0.0021
	CT	33.33	54.72	0.41 (0.19–0.92)	0.0021
	TT	29.41	7.55	5.10 (1.56–6.68)	0.0021
	C*	53.92	65.09	0.20 (0.06–0.64)	0.0039
	T	46.08	34.91	1.59 (1.06–2.78)	0.0039

Примечание. * – наследуется по рецессивному типу, *p* < 0,005.
Note: * – inherited in recessive manner, *p* < 0.005.

новлено, что частота Т-аллеля (OR = 1,59; CI = 1,06–2,78; RR = 1,30; CI = 1,04–1,63; *p* < 0,005) и ТТ-генотипа (OR = 5,10; CI = 1,56–16,68; *p* < 0,005) группы детей с аллергией достоверно выше группы детей без аллергии в 1,3 и 3,9 раза соответственно (табл. 2), наличие которых увеличивает вероятность нарушений контроллинга образования альдегидных связей и эффектов арахидоновой кислоты.

Обсуждение

Оценка экспозиции ФА в атмосферном воздухе показала сравнительно высокий уровень его содержания в воздухе территории наблюдения, но не превышающий гигиенические нормативы (0,6 ПДКс.с.). ФА может выступать естественным метаболитом организма, в микроколичествах он присутствует в биосредах и частично выводится с мочой в неизменённом виде [10]. Однако известно, что воздействие даже низких уровней ФА сопряжено с изменениями в иммунологическом профиле [11]. Наше исследование показало, что проживание в условиях 0,6 ПДКс.с. ФА формирует изменения показателей иммунного профиля в виде его гиперактивации (CD277, CD284, IgE специфический к формальдегиду, IgE обший). Установлено, что условия экспозиции ФА сочетаются с гиперпродукцией образования кластеров дифференцировки клеток, экспрессируемых на дендритных клетках. В частности, в этом участвует молекула бутирофилина CD277 и Toll-подобный рецептор CD284. [12–17]. Ряд исследователей обнаружили, что умеренные уровни ФА могут вызывать окислительный стресс, дисфункцию митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулума и протеотоксичность, а также эксайтотоксичность из-за длительного высвобождения ионов кальция в нейронах. Это может в конечном счёте привести к апоптозу [5]. В промышленных городах доля в суммарном индексе опасности ингаляционного воздействия от 9 до 18% принадлежит ФА, между тем частота заболеваемости аллергическим ринитом и бронхиальной астмой среди детей колеблется от 28 до 36% [18, 19]. Для детей, подверженных воздействию неблагоприятных факторов, характерны совокупные лабораторные признаки аллергии, включающие увеличение количества эозинофилов в крови и повышение концентрации общего иммуноглобулина Е (IgE)

в сыворотке крови [20]. В проведённом нами исследовании группа наблюдения представлена детьми с заболеваниями аллергической природы: хронический ринит (J31.0), другие аллергические риниты (J30.3), другие atopические дерматиты (L20.8). Так как дети основной группы исследования подвержены аэрогенной экспозиции ФА и имеют аллергические заболевания, которые являются следствием контакта с данным химическим веществом – аллергеном, мы выдвинули гипотезу, что детская аллергия ассоциирована с аэрогенной экспозицией. Это подтверждается сильной положительной корреляцией между увеличением уровня ФА в крови и повышением IgE общего, избыточной экспрессией кластера CD277+, также известного как бутирофилин, который является отрицательной костимулирующей молекулой, связан с главным комплексом гистосовместимости и развитием аллергических и аутоиммунных заболеваний. Было высказано предположение, что ФА играет вспомогательную роль в возникновении этих заболеваний [21]. Было обнаружено, что моноциты, гомозиготные по Т-варианту гена *GPx4 C718T rs713041*, обладают повышенным уровнем адгезии по сравнению с клетками с С-вариантом. Эти моноциты также имеют повышенный уровень белка VCAM-1 при воздействии арахидоновой кислоты [22, 23].

Заключение

Результаты исследования показали, что низкоуровневая аэрогенная экспозиция формальдегидом (0,6 ПДКс.с.) приводит к его чрезмерному накоплению в биологических средах, общей и специфической сенсibilизации детского организма к исследуемому токсиканту. Это сопровождается избыточной экспрессией определённых кластеров клеточной дифференцировки, таких как бутирофилин CD277 и Toll-подобный рецептор CD284. что на фоне полиморфизма гена детоксикации и антиоксидации *GPx4 C718T rs713041* свидетельствует о повышении риска развития аллергопатологии у генетически рандомизированной выборки в условиях контаминации формальдегидом, у которой формируются как дополнительные альдегидные радикалы, так и уникальный фенотип негативных костимулирующих молекул, ограничение которых может отменять атопию.

Литература (п.п. 1–5, 7, 8, 12–16, 18, 22, 23 см. References)

6. Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов. Пермь: Книжный формат; 2011. <https://elibrary.ru/qmanjj>

9. Филлов В.А., Тиунов Л.А. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородосодержащие органические соединения. Справочник. СПб.; 1994.

10. Скубневская Г.И., Дульцова Г.Г. Загрязнение атмосферы формальдегидом: аналитический обзор. Новосибирск; 1994.

11. Зайцева Н.В., Беляев Е.Н., Уланова Т.С., Леденцова Е.Е., Карнажицкая Т.Д. Химико-аналитическое обеспечение социально-гигиенического мониторинга кислородосодержащих органических соединений. М.; 2002.

17. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы. Успехи современной биологии. 2011; 131(2): 122–34. <https://elibrary.ru/ntrvrv>

19. Абраматец Е.А., Ефимова Н.В. Некоторые эпидемиологические аспекты аллергопатологии у подростков промышленных центров. Сибирский медицинский журнал. 2011; 105(6): 216–8. <https://elibrary.ru/ojettj>

20. Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А. Соотношение лабораторных показателей, характеризующих активность аллергических реакций, у подростков. Российский Аллергологический Журнал. 2010; (5): 149–50.

21. Маснавиева Л.Б., Кудаева И.В., Ефимова Н.В., Журба О.М. Индивидуальная экспозиционная нагрузка формальдегидом и сенсibilизация организма подростков. Экология человека. 2017; (6): 3–8. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-6-3-8> <https://elibrary.ru/yunoiz>

References

- Jia X., Jia Q., Zhang Z., Gao W., Zhang X., Niu Y., et al. Effects of formaldehyde on lymphocyte subsets and cytokines in the peripheral blood of exposed workers. *PLoS One*. 2014; 9(8): e104069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104069>
- Aydin S., Canpinar H., Ündeğer Ü., Güç D., Çolakoglu M., Kars A., et al. Assessment of immunotoxicity and genotoxicity in workers exposed to low concentrations of formaldehyde. *Arch. Toxicol.* 2013; 87(1): 145–53. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0961-9>
- Zhang L., Li Y., Wang L., Zhang S., Zhang G., Zuo M., et al. A fatal case of accidental oral formaldehyde poisoning and its pathomorphological characteristics. *Int. J. Legal Med.* 2022; 136(5): 1303–7. <https://doi.org/10.1007/s00414-022-02821-1>
- Li L., Hua L., He Y., Bao Y. Differential effects of formaldehyde exposure on airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in BALB/c and C57BL/6 mice. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0179231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179231>
- Weichuan M., Rongqiao H. The Role of Formaldehyde in Cell Proliferation and Death. In: *Formaldehyde and Cognition*. Springer; 2017: 79–97. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1177-5_5
- Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A. *Identification of Health Effects Caused by Environmental Chemical Exposure [Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshtredovoy ekspozitsii khimicheskikh faktorov]*. Perm': Knizhnyi format; 2011. <https://elibrary.ru/qmanij> (in Russian)
- Salem M.Z.M., Böhm M. Formaldehyde from wood. *BioResources*. 2013; 8(3): 4775–90.
- Golden R., Pyatt D., Shields P.G. Formaldehyde as a potential human leukemogen: an assessment of biological plausibility. *Crit. Rev. Toxicol.* 2006; 36(2): 135–53. <https://doi.org/10.1080/10408440500533208>
- Filov V.A., Tiunov L.A. *Harmful Chemicals. Halogen and Oxygen Organic Compounds. Reference. Guide [Vrednye khimicheskie veshchestva. Galogen- i kislorodsoderzhashchie organicheskie soedineniya. Spravochnik]*. St. Petersburg; 1994. (in Russian)
- Skubnevskaya G.I., Dul'tsova G.G. *Atmospheric Pollution with Formaldehyde: an Analytical Review [Zagryaznenie atmosfery formal'degidom: analiticheskii obzor]*. Novosibirsk; 1994. (in Russian)
- Zaitseva N.V., Belyaev E.N., Ulanova T.S., Ledentsova E.E., Karnazhitskaya T.D. *Chemical and Analytical Support of Socio-Hygienic Monitoring of Oxygen Organic Compounds [Khimiko-analiticheskoe obespechenie sotsial'no-gigienicheskogo monitoringa kislorodsoderzhashchikh organicheskikh soedinenii.]*. Moscow; 2002. (in Russian)
- Fujimaki H., Kurokawa Y., Kunugita N., Kikuchi M., Sato F., Arashidani K. Differential immunogenic and neurogenic inflammatory responses in an allergic mouse model exposed to low levels of formaldehyde. *Toxicology*. 2004; 197(1): 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2003.11.015>
- Feng L., Xiao H., He X., Li Z., Li F., Liu N., et al. Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum. *Toxicol. Lett.* 2006; 165(2): 112–20. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.02.003>
- Zhang H., Feng J., Zhu W., Liu C., Xu S., Shao P., et al. Chronic toxicity of rare-earth elements on human beings: implications of blood biochemical indices in REE-high regions, South Jiangxi. *Biol. Trace Elem. Res.* 2000; 73(1): 1–17. <https://doi.org/10.1385/BTER:73:1:1>
- Kolodkin A.L., Levengood D.V., Rowe E.G., Tai Y.T., Giger R.J., Ginty D.D. Neuropilin is a semaphorin III receptor. *Cell*. 1997; 90(4): 753–62. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80535-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80535-8)
- He Z., Tessier-Lavigne M. Neuropilin is a receptor for the axonal chemorepellent Semaphorin III. *Cell*. 1997; 90(4): 739–51. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80534-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80534-6)
- Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. Neuroendocrine mechanisms for regulation of immune system. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2011; 131(2): 122–34. <https://elibrary.ru/ntrviv> (in Russian)
- Antosz H., Sajewicz J., Marzec-Kotarska B., Kocki J., Dmoszyńska A. Different expression of CD180, CD284 and CD14 receptors on the CD19+ subpopulation of normal and B-CLL lymphocytes. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2009; 47(4): 593–8. <https://doi.org/10.2478/v10042-009-0112-1>
- Abramatets E.A., Efimova N.V. Some epidemiological aspect of allergopathology in teen-agers living in industrial centres. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011; 105(6): 216–8. <https://elibrary.ru/ojetjt> (in Russian)
- Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., D'yakovich O.A. Value laboratory parameters characterizing the activity of allergic reactions in adolescents. *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal*. 2010; (5): 149–50. (in Russian)
- Masnavieva L.B., Kudaeva I.V., Efimova N.V., Zhurba O.M. Individual exposure load of formaldehyde and adolescents' organism sensibilization. *Ekologiya cheloveka*. 2017; (6): 3–8. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-6-3-8> <https://elibrary.ru/yunoiz> (in Russian)
- Crosley L.K., Bashir S., Nicol F., Arthur J.R., Hesketh J.E., Sneddon A.A. The single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene influences endothelial cell function: interaction with selenium and fatty acids. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013; 57(12): 2185–94. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300216>
- Méplan C., Crosley L.K., Nicol F., Horgan G.W., Mathers J.C., Arthur J.R., et al. Functional effects of a common single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene: interaction with sex. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87(4): 1019–27. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1019>

Сведения об авторах

Аликина Инга Николаевна, науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: alikhina.in@mail.ru

Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Information about the authors

Inga N. Alikina, researcher of the Department of Immunobiological Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2057-9828> E-mail: alikhina.in@mail.ru

Oleg V. Dolgikh, DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145> E-mail: oleg@fcrisk.ru