



Аликина И.Н., Долгих О.В., Ширинкина А.С.

Особенности нейроиммунной регуляции у детей с патологией вегетативной нервной системы в условиях хронической аэрогенной экспозиции алюминием

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. Алюминий — распространённый экотоксикант, чьё влияние на нейроиммунную регуляцию недостаточно изучено.

Цель исследования — оценка особенностей изменений специфических показателей нейроиммунной регуляции у детей с патологиями вегетативной нервной системы в условиях хронической низкоуровневой аэрогенной экспозиции алюминием и при наличии полиморфизма кандидатных генов.

Материалы и методы. Обследованы 140 детей, проживающих в условиях влияния выбросов предприятия цветной металлургии (0,1 ПДК_{с.с.}), в том числе 52 ребёнка с расстройствами вегетативной нервной системы (ВНС) и 88 условно здоровых детей. Оценивали экспрессию мембранных рецепторов (Neuropilin-1/CD304, Notch 1) методом проточной цитометрии. Содержание нейротропина-3, серотонина и специфического к алюминию IgG определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Оценку полиморфизма генов SOD2 (rs2758330) и HTR2A (rs7997012) выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. Установлено, что у детей с нарушениями ВНС, проживающих в условиях низкоуровневой хронической аэрогенной экспозиции алюминием (0,1 ПДК_{с.с.}), концентрации алюминия в моче ($0,011 \pm 0,001$ мг/дм³) достоверно в 1,7 раза превышали референтные значения ($0,0065 \pm 0,0035$ мг/дм³) и в 2,75 раза ($p = 0,0001$) значения условно здоровых сверстников ($0,004 \pm 0,001$ мг/дм³). Показано, что у детей основной группы по отношению к группе сравнения наблюдалось угнетение экспрессии NRP1 и Notch 1 (в 2–2,3 раза; $p \leq 0,05$), была выражена гиперпродукция нейротропина-3 и специфического к алюминию IgG (в 1,38–1,48 раза; $p \leq 0,05$). Установлена тесная корреляционная связь между биоэкспозицией алюминием и гиперпродукцией нейротропина-3 ($R^2 = 0,86$; $p \leq 0,05$) и IgG, специфического к алюминию ($R^2 = 0,52$; $p \leq 0,05$). Отмечена ассоциация экспрессии гена SOD2 C14510A (аллель A и генотип AA) и гена HTR2A rs7997012 (аллель G и генотип GG) с риском ($RR = 1,47–1,56$) развития вегетативных расстройств в условиях экспозиции алюминием.

Ограничения исследования. Исследование выполнено на ограниченной выборке детей с патологией вегетативной нервной системы (52 ребёнка).

Заключение. Таким образом, хроническая аэрогенная экспозиция алюминием вызывает дисбаланс нейроиммунной регуляции у детей, что подтверждается исследуемыми маркерами, перспективными для дальнейших исследований.

Ключевые слова: аэрогенная экспозиция; маркёры эффекта и чувствительности; алюминий; дети; ген SOD2 rs2758330; ген HTR2A rs7997012

Соблюдение этических стандартов. Исследование проводилось в соответствии с нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов» и Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Належащая клиническая практика» (ICH E6 GCP) (протокол № 6 от 03.04.2024 г.). Все участники и их законные представители дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Аликина И.Н., Долгих О.В., Ширинкина А.С. Особенности нейроиммунной регуляции у детей с патологией вегетативной нервной системы в условиях хронической аэрогенной экспозиции алюминием. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(9): 1179–1184. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-9-1179-1184> <https://elibrary.ru/neuxso>

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. — проработка концепции и дизайна, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии рукописи; Ширинкина А.С. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование. Все соавторы — 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: 18.07.2025 / Принята к печати: 15.10.2025 / Опубликовано: 20.10.2025

Inga A. Alikina, Oleg V. Dolgikh, Alice S. Shirinkina

Peculiarities of neuroimmune regulation in children with pathology of the autonomic nervous system under conditions of chronic exposure to airborne aluminum

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

ABSTRACT

Introduction. Aluminum is a common ecotoxin, whose effect on neuroimmune regulation has not been studied sufficiently.

The purpose of the study is to assess the changes in specific indicators of neuroimmune regulation in children with autonomic nervous system disorders under conditions of chronic low-level aerogenic exposure to aluminum and in the presence of polymorphisms in candidate genes.

Materials and methods. We examined one hundred forty children exposed to emissions from a non-ferrous metallurgy enterprise (0.1 average daily MPC) including 52 children with disorders of the autonomic nervous system (ANS) (the observation group) and 88 children were considered conditionally healthy (the reference group). The expression of membrane receptors (Neuropilin-1/CD304, Notch 1) was evaluated by flow cytometry. The content of neurotrophin-3, serotonin, and specific IgG for aluminum was determined by enzyme immunoassay (ELISA). Evaluation of polymorphism of SOD2 (rs2758330) and HTR2A (rs7997012) genes by using the polymerase chain reaction method (PCR).

Results. Children chronically exposed to low-dose airborne aluminum (0.1 average daily MPC) and had ANS disorders were found to have elevated blood aluminum levels (0.011 ± 0.001 mg/dm³). These levels were authentically 1.7 times higher than reference levels (0.0065 ± 0.0035 mg/dm³) and 2.75 times higher

($p=0.0001$) than aluminum levels identified in their conditionally healthy peers (0.004 ± 0.001 mg/dm³). The children from the observation group were also shown to have inhibited NRP1 and Notch 1 expression compared to the reference group (2.0–2.3 times lower; $p\leq 0.05$), as well as hyperproduction of neurotrophin-3 and IgG specific to aluminum (1.38–1.48 times higher; $p\leq 0.05$). We found a strong correlation between bioexposure to aluminum and hyperproduction of neurotrophin-3 ($R^2=0.86$; $p\leq 0.05$) and IgG to aluminum ($R^2=0.52$; $p\leq 0.05$). As association was established between expression of the SOD2 C14510A gene (allele A and genotype AA) and the HTR2A rs7997012 gene (allele G and genotype GG) and the risk ($RR=1.47$ – 1.56) of autonomic nervous system disorders upon exposure to aluminum.

Limitations. The study was accomplished on a small sample of children (52 cases) with pathology of the autonomic nervous system.

Conclusion. Thus, chronic aerogenic exposure to aluminum causes an imbalance of neuroimmune regulation in children, which is confirmed by the studied markers, promising for further research.

Keywords: airborne exposure; markers of effect and sensitivity; aluminum; children; SOD2 rs2758330 gene; HTR2A rs7997012 gene

Compliance with ethical standards. The study was conducted in conformity with the Declaration of Helsinki, the World Medical Association “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants” and the National Standard of the Russian Federation GOST-R 52379–2005 Good Clinical Practice (ICH E6 GCP) (Meeting Report No. 6 dated April 03, 2024). All participants and their legal representatives gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Alikina I.N., Dolgikh O.V., Shirinkina A.S. Peculiarities of neuroimmune regulation in children with pathology of the autonomic nervous system under conditions of chronic exposure to airborne aluminum. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(9): 1179–1184. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-9-1179-1184> <https://elibrary.ru/neuxso> (In Russ.)

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

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

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received: July 18, 2025 / Accepted: October 15, 2025 / Published: October 20, 2025

Введение

В настоящее время проблема формирования нарушений здоровья, в том числе иммунных и неврологических, у населения, проживающего в условиях хронической низкоуровневой экспозиции алюминием, вызывает особый интерес с учётом неблагоприятных эффектов этого металла [2]. Иммунная система наиболее чувствительна к воздействию чужеродных веществ, поэтому алюминий, попадая через дыхательные пути в организм и накапливаясь, способен изменять иммунные реакции, приводить к воспалительным процессам и нарушению иммунного ответа [3, 4]. В работе [5] приведены доказательства участия алюминия в ускорении процессов старения мозга. По мнению авторов, наблюдаемые признаки нарушения нейроиммунной регуляции характеризуются появлением очагов нейровоспаления в различных структурах головного мозга, что приводит к увеличению частоты неврологических патологий.

Известно, что алюминий тропен к нервной системе [6]. Важную роль в нейрональной пролиферации, дифференцировке и выживании нейронов играет нейротрофин-3 (NT-3), регулирующий их трофику и пластичность. Данный регуляторный фактор участвует и в адаптивном нейрогенезе – ремоделировании нейронных сетей вследствие трансформирующего влияния внешней среды [7]. Рецепторы нейротропина (NRP1) и Notch 1 участвуют во многих фундаментальных процессах в организме и нейроиммунной регуляции – от выживания до поддержания гомеостаза в тканях нервной системы [8]. Данные рецепторы ассоциированы с клетками глии. Так, NRP-1/CD304 является маркером плазматических дендритных клеток, астроцитами экспрессируются мембраносвязанные Notch-рецепторы [9, 10]. Нейротрансмиттер серотонин и экспрессирующий моноамин ген HTR2A играют ключевую роль в нейроиммунной регуляции. Известны ассоциации чувствительности серотониновых путей с экспозицией алюминием [11, 12]. В настоящее время всё большее значение приобретает персонализированный подход к диагностике и профилактике болезней, сопряжённый с выявлением носителей риск-ассоциированных аллелей кандидатных генов, так как именно условия полиморфизма генов детоксикации и оксигенации обуславливают риск максимальной восприимчивости организма к средовым факторам, а полиморфизм генов регуляции образует дефекты системы гомеостаза, в определённых компартментах которых и проявляются эффекты воздействия средовых

факторов. К таким генам и их полиморфным вариантам можно отнести SNP гена серотонинового рецептора HTR2A (rs7997012), определяющий вариативность серотониновых рецепторов, а также полиморфизм гена антиоксидантной системы супероксиддисмутазы SOD2 (rs2758330).

Рассмотрение специфических иммунологических и генетических маркеров может помочь раскрыть механизм и особенности изменений нейроиммунной регуляции у детей с нарушениями вегетативной нервной системы в условиях низкоуровневой хронической экспозиции алюминием.

Цель работы – оценка особенностей изменений специфических показателей нейроиммунной регуляции у детей с патологиями вегетативной нервной системы в условиях хронической низкоуровневой аэрогенной экспозиции алюминием и при наличии полиморфизма кандидатных генов.

Материалы и методы

Проведено иммунологическое и генетическое обследование 140 детей 5–10 лет, проживающих в условиях хронической низкоуровневой аэрогенной экспозиции алюминием 0,1 ПДК_{с.с.} Дети с диагнозом «расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточнённое» (G.90.9) составили группу наблюдения ($n = 52$). В группу сравнения вошли 88 детей, у которых отсутствовали нарушения вегетативной нервной системы. Критерии включения в группу наблюдения: наличие подтверждённого диагноза «расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточнённое» (G.90.9), поскольку он чаще ассоциирован с мультифакториальностью причинного фактора (в том числе с воздействием токсичных химических соединений), и возраст 5–10 лет, исключающий «мешающее» влияние гормонального гомеостаза, ассоциированного с пубертатным периодом.

Имунофенотипирование проводили с использованием лазерного проточного цитофлуориметра BD FACSCalibur (BD Biosciences, США). Для анализа и количественной оценки экспрессии исследуемых маркеров (NRP1, Notch 1) в клетках периферической крови применяли метод проточной цитометрии с использованием стандартного программного обеспечения CELLQuestPro и MultiSET. Клетки инкубировали с соответствующими моноклональными антителами (Becton Dickinson, США), конъюгированными с флуоресцентными метками. В качестве отрицательного контроля проводили параллельное окрашивание клеток изотипическими IgG-контролями, меченными аналогич-

ными флюорохромами (BD, США). Количественную оценку уровня нейрогуморального фактора регуляции — нейротропина-3 и нейромедиатора серотонина — осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением многоканального анализатора BioTek ELx808 (BioTek Instruments Inc., США) и TECAN Sunrise (Австрия).

Для диагностики генного полиморфизма на уровне ДНК в условиях факторной нагрузки нами был выбран ген рецептора серотонина *HTR2A* rs7997012 в качестве маркера чувствительности вероятных рисков возникновения индуцированных средой нарушений нейроиммунной регуляции, который играет важную роль в функционировании нервной системы, а также ген митохондриальной супероксиддисмутазы 2 *SOD2* (rs2758330), связанный с антиоксидантной защитой клеток. Генетические исследования выполнены методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе BioRAD CFX96 (Сингапур) с использованием комплекта реагентов компании ООО «Синтол» (Москва).

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха селитебной территории проведена по данным многолетних инструментальных наблюдений (2016–2023 гг.) за содержанием загрязняющих веществ в атмосферном воздухе промышленного региона юга Сибири. Наблюдения выполнены сотрудниками отдела химико-аналитических методов исследования ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Полученные результаты оценивали на соответствие санитарным правилам и нормам СанПиН 2.1.3684–21¹ путём сравнения с гигиеническими нормативами (ПДК_{с.с.}), установленными СанПиН 1.2.3685–21².

Измерение массовой концентрации алюминия в моче (референтный уровень $0,0065 \pm 0,0035$ мг/дм³, Н. Тиц, 2003 г.) определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой по МУК 4.1.3589–19 [13].

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010, StatSoft Statistica 10 (США) и SNPstats. Поскольку распределение данных в исследуемых группах подчинялось закону нормального распределения, рассчитывали средние величины и ошибки средних. Статистическая достоверность различий оценивалась по непарному *t*-критерию Стьюдента. Частоты исследуемых генотипов оценивались на соответствие закону равновесия Харди — Вайнберга. Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимались уровни статистической значимости $p \leq 0,05$. С целью оценки связи и совместных эффектов исследуемых маркёров проведён регрессионный анализ с определением значимости моделей по критерию Фишера и указанием коэффициента детерминации (R^2). Для установления влияния приоритетных факторов нарушений со стороны иммунной и генетической систем выполнен расчёт относительного риска (RR) и границ 95%-го доверительного интервала (95% CI). Уровень значимости принимали как $p < 0,05$ при величине $RR > 1$ и нижней границе CI > 1 .

Все иммунологические и биохимические исследования были выполнены сотрудниками отдела иммунобиологических методов диагностики, отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Критерии включения участников в исследовательскую группу: возраст от 5 до 10 лет, наличие подтверждённого

диагноза «расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточнённое» (G.90.9) в соответствии с МКБ-10, отсутствие сопутствующих тяжёлых соматических и психических патологий, добровольное согласие на забор крови из вены (детей и их законных представителей).

Критерии включения участников в группу сравнения: дети, соответствующие возрастным границам 5–10 лет; отсутствие подтверждённого диагноза «расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточнённое» (G.90.9), отсутствие девиантного поведения.

Результаты

Установлено, что качество атмосферного воздуха изучаемой территории характеризуется постоянной низкоуровневой экспозицией алюминием на уровне 0,1 ПДК_{с.с.}.

Сравнение средних значений концентрации алюминия в моче показало, что у детей с расстройством вегетативной нервной системы концентрация данного соединения ($0,011 \pm 0,001$ мг/дм³) была в 2,75 раза выше ($p = 0,0001$), чем у детей группы сравнения, не имевших изменений в нервной системе ($0,004 \pm 0,001$ мг/дм³), при референтном уровне $0,0065 \pm 0,0035$ мг/дм³, причём в группе наблюдения уровень алюминия в моче был достоверно выше референтного значения в 1,7 раза ($p = 0,0001$).

Отмечено, что у 100% обследованных детей группы наблюдения относительно группы детей, которые не имели нарушений со стороны нервной системы, снижены значения одного и более показателей иммунорегуляции, ассоциированных с контроллингом состояния вегетативной нервной системы: мембранные и трансмембранные рецепторы Neuropilin-1 (NRP-1)/CD304 (в 2,2–3 раза), Notch 1 (в 2–2,3 раза) (как относительные, так и абсолютные значения). Содержание серотонина в сыворотке крови превышало пределы нормы независимо от наличия или отсутствия патологии с достижением максимума у детей в группе наблюдения (превышение аналогичных показателей группы сравнения в 1,2 раза). Экспрессия нейромедиатора серотонина была на 10% выше у детей группы наблюдения без достижения уровня значимости ($p \geq 0,05$). У детей группы наблюдения была достоверно повышена экспрессия аддуктов нейроиммунной регуляции — нейротропина-3 и IgG, специфического к алюминию (распространённость отклонений от нормы 63,5–74,4%). Установлено, что уровень нейротропина-3, а также специфического к алюминию IgG превышали аналогичные значения показателей группы сравнения в 1,38 ($p = 0,05$) и 1,48 ($p = 0,04$) раза соответственно (табл. 1).

Анализ корреляционно-регрессионных моделей позволил установить, что возрастание концентрации алюминия в моче детей достоверно сочеталось с повышением экспрессии нейротропина-3 ($b_0 = -3,62$; $b_1 = 255,38$; $F = 54,28$; $R^2 = 0,86$ при $p = 0,0001$) и IgG, специфического к алюминию ($b_0 = 0,04$; $b_1 = 178,85$; $F = 35,84$; $R^2 = 0,52$ при $p < 0,05$).

В группе детей с болезнями ВНС, подвергшихся аэрогенному воздействию алюминия и имеющих нарушения полиморфизма гена серотонинового рецептора *HTR2A* (rs7997012), выявлено снижение частоты AA дикого генотипа в 1,7 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой детей без нарушения ВНС при одновременном увеличении частоты вариантного GG и гетерозиготного AG генотипов в 3,1 ($p \leq 0,05$) и 1,24 ($p \geq 0,05$) раза соответственно. В группе наблюдения по сравнению с условно здоровыми детьми выявлены особенности полиморфизма гена супероксиддисмутазы 2 *SOD2* (rs2758330): достоверно чаще регистрировалась экспрессия вариантного AA генотипа: в 3,45 раза ($p \leq 0,05$) с одновременным увеличением частоты вариантного аллеля А в 1,42 раза (табл. 2).

Проведённый анализ статистических моделей показал, что аллель А (OR = 0,48; CI: 0,29–0,8; $p \leq 0,05$) и генотип AA (OR = 0,41; CI: 0,2–0,84; $p \leq 0,05$) гена *HTR2A* обладают протективным эффектом, препятствующим формированию нарушений вегетативной нервной системы (ВНС), тогда

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».

Таблица 1 / Table 1

Показатели нейроиммунной регуляции у детей в условиях низкоуровневой хронической аэрогенной экспозиции алюминием
Indices of neuroimmune regulation in children under conditions of low-level chronic aerogenic exposure to aluminum

Показатель Index	Физиологическая норма Physiological norm	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 52	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 88	Уровень значимости исследуемых иммунологических показателей Significance level of the studied immunological indices <i>p</i>
NRP1, абс., 10 ⁹ /л abs., 10 ⁹ /L	0.065–0.17	0.053 ± 0.021	0.16 ± 0.046	0.036
NRP1, отн., % rel., %	2.03–4.3	0.94 ± 0.169	2.103 ± 0.56	0.049
Notch 1, абс., 10 ⁹ /л abs., 10 ⁹ /L	0.2–0.5	0.143 ± 0.043	0.335 ± 0.07	0.021
Notch 1, отн., % rel., %	6.31–13.34	5.587 ± 0.203	11.065 ± 1.469	0.000
Нейротропин-3, пг/мл Neurotrophin-3, pg/mL	5.72–8.18	14.322 ± 1.454	10.376 ± 1.341	0.048
Серотонин, нг/мл Serotonin, ng/mL	50–220	294.54 ± 77.983	256.401 ± 33.475	0.654
Специфический к алюминию IgG, у.е. Specific IgG to aluminum, cu.	0–0.1	0.321 ± 0.041	0.217 ± 0.03	0.043

Таблица 2 / Table 2

Распределение частот генотипов и аллелей гена *HTR2A* rs7997012 и гена митохондриальной супероксиддисмутазы 2 *SOD2* (rs2758330) в группах детей с нарушениями вегетативной нервной системы и отсутствием нарушений вегетативной нервной системы
Distribution of genotypes frequencies and alleles of the *HTR2A* rs7997012 gene and the mitochondrial superoxide dismutase 2 *SOD2* (rs2758330) gene in groups of children with and without disorders of the autonomic nervous system

Ген Gene	Генотипы / аллели Genotypes / alleles	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 52	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 88	<i>p</i>	OR (95% CI)	χ^2
<i>HTR2A</i> (rs7997012)	AA	30.77	52.27	0.011	0.41 (0.2–0.84)	6.13
	AG	51.92	42.05	0.011	1.49 (0.75–2.97)	1.29
	GG	17.31	5.68	0.011	3.47 (1.11–11.01)	4.91
	A	56.73	73.30	0.018	0.48 (0.29–0.8)	8.13
	G	43.27	26.7	0.018	2.09 (1.25–3.49)	8.13
<i>SOD2</i> (rs2758330)	CC	49.02	59.09	0.042	0.67 (0.33–1.33)	1.33
	CA	39.22	37.50	0.042	1.08 (0.53–2.18)	0.04
	AA	11.76	3.41	0.042	3.78 (1.09–15.82)	3.72
	C	68.63	77.84	0.089	0.62 (0.36–1.08)	2.88
	A	31.37	22.16	0.089	1.61 (1.01–2.78)	2.88

Примечание. *p* (χ^2) – достоверность межгрупповых различий на уровне $p \leq 0,05$.

Note: *p* (χ^2) is the validity of intergroup differences at the level $p < 0.05$

как аллель G (OR = 2,09; CI: 1,25–3,49; $p \leq 0,05$) и генотип GG (OR = 3,47; CI: 1,11–11,01; $p \leq 0,05$) достоверно ассоциированы с повышенным риском развития нарушений ВНС (RR = 1,47; CI: 1,22–1,75; $p \leq 0,05$). Сравнительная оценка статистических моделей частоты распределения генотипов (генотип AA – OR = 3,78; CI: 1,09–15,82; $p \leq 0,05$) и аллелей (аллель A – OR = 1,61; CI: 1,01–2,78; $p = 0,089$) гена *SOD2* (rs2758330) у детей с патологией ВНС и условно здоровых выявила наличие достоверно повышенного риска развития негативных сценариев, ассоциированных с полиморфизмом гена супероксиддисмутазы, у детей группы наблюдения (RR = 1,56; 95% CI: 1,33–1,81; $p \leq 0,05$).

Таким образом, полиморфизм гена *HTR2A* (rs7997012), определяющий вариабельность серотониновых рецепторов, а также полиморфизм гена антиоксидантной системы *SOD2* (rs2758330) можно отнести к кандидатным в патогенезе нарушений вегетативной нервной системы детей, проживающих в условиях низкоуровневой аэрогенной экспозиции алюминием.

Обсуждение

Представленные в литературе данные о влиянии алюминия на нейроиммунную регуляцию противоречивы. Биоэкспозиция алюминием может приводить к дисфункции нервной системы, выражаться в нарушении активности нейромедиаторов и проявлениях автономных нарушений, что отмечено в ряде экспериментальных и клинических исследований [5, 14, 15]. Исследователи отмечают, что алюминий усиливает и активизирует клетки иммунной системы и процессы возбуждения в компартментах нервной системы [6, 16–20]. Другие данные, напротив, свидетельствуют об угнетении иммунитета и преимущественном преобладании процессов торможения в ЦНС [21–23], что коррелируется с полученными в настоящем исследовании результатами, отражающими разнонаправленное воздействие алюминия на изучаемые нами рецепторные и лигандные медиаторы (Neuropilin-1/CD304, Notch 1, нейротропин-3). В этом случае можно проследить достоверную связь между

повышением содержания алюминия в организме и дисбалансом значений индикаторных показателей, свидетельствующих о включении негативного сценария нейроиммунной регуляции и формировании нарушений вегетативной нервной системы у детей. Основные механизмы нейротоксичности алюминия — это окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, воспаление, гибель клеток, а также изменение синаптической пластичности и передачи сигнала посредством вмешательства в системы нейротрансмиттеров [24]. В проведенных нами исследованиях получены результаты, демонстрирующие наличие ассоциации между биоэкспозицией алюминием и гиперпродукцией нейротропина ($R^2 = 0,86$; $p \leq 0,05$) и IgG, специфического к алюминию ($R^2 = 0,52$; $p \leq 0,05$). Нарушения со стороны мембранных и трансмембранных рецепторов иммунокомпетентных клеток отмечены преимущественно у детей с расстройствами ВНС и тесно связаны с экспозицией алюминием. Результаты настоящего исследования подтверждают участие окислительного стресса (полиморфизм гена супероксиддисмутазы *SOD2* rs2758330) и поломки физиологических механизмов функционирования системы нейротрансмиттеров (полиморфизм гена серотонинового рецептора *HTR2A* rs7997012) в формировании нарушений вегетативной нервной системы у детей в условиях хронической низкоуровневой аэрогенной экспозиции алюминием.

В условиях нокаута гена супероксиддисмутазы *SOD2* rs2758330 происходит резкое снижение функциональной активности SOD, накопление АФК, что нарушает энергообразующую функцию митохондрий в различных типах нейронов и приводит к повреждению хроматина, ДНК, клеточных мембран, кальциевых каналов, накоплению метаболитов и солей в межклеточном пространстве с регистрацией их избыточных концентраций в биологических средах, ассоциированных с выведением продуктов обмена из организма (моча) [25]. Нами получены данные, подтверждающие гипотезу участия алюминия в модификации нейроиммунной регуляции (кластеры *NRP1* и *Notch 1*) и поддержания течения нейровоспалительных процессов (*IL-18*, нейротропин), формирующихся на фоне полиморфизма гена антиоксидантной защиты *SOD2* C14510A rs2758330, когда дисбаланс процессов метаболизма, накопления и выведения соединений алюминия приводит к персонифицированным нейротоксическим эффектам при одном уровне окружающей экспозиции, а полиморфизм гена *HTR2A* rs7997012, являющийся

генетическим предиктором вегетативной дисфункции [26], определяет мишени биоэкспозиции алюминием в организме (вегетативная нервная система).

Ограничением данного исследования является ограниченный размер выборки детей с патологией вегетативной нервной системы (52 ребёнка).

Заключение

По результатам проведенных исследований установлено, что у детей с нарушениями вегетативной нервной системы условия низкоуровневой экспозиции алюминием (0,1 ПДК_{с.с.}) сопровождаются избыточной биоэкспозицией алюминием (в 2,75 раза по отношению к выборке условно здоровых детей). Наблюдается дисбаланс показателей нейроиммунной регуляции: выраженное снижение экспрессии кластеров, отражающих состояние дендритных клеток (глии), их активацию и апоптоз (*NRP1/CD304* и *Notch 1*), компенсаторное адаптивное увеличение «протеина выживания» нейротропина-3, гиперпродукция специфического к алюминию IgG. Получены данные, подтверждающие гипотезу о том, что избыточная частота риск-ассоциированных аллелей и генотипов гена *HTR2A* rs7997012 [аллель G ($OR = 2,09$; $CI: 1,25-3,49$; $p \leq 0,05$) и генотип GG ($OR = 3,47$; $CI: 1,11-11,01$; $p \leq 0,05$)] и гена антиоксидантной системы *SOD2* rs2758330 [аллель A ($OR = 1,61$; $CI: 1,01-2,78$; $p = 0,089$) и генотип AA ($OR = 3,78$; $CI: 1,09-15,82$; $p \leq 0,05$)] сопряжена с персонализированным нарушением процессов нейрорегуляции, а также оксидации и метаболизма нейротропных соединений, которые, несмотря на одинаковые с условно здоровым контингентом условия низкоуровневой средней экспозиции, приводят к риску ($RR = 1,47-1,56$) формирования у детей патологического фенотипа «расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточнённое» (G.90.9). Полученные в настоящем исследовании результаты дополняют и углубляют знания об особенностях молекулярно-клеточных механизмов нарушений биоэнергетики и нейроиммунной регуляции при воздействии соединений алюминия, что может послужить основой для дальнейших исследований с целью разработки и обоснования маркёров эффекта и чувствительности для задач профилактики болезней вегетативной нервной системы в условиях хронической низкоуровневой аэрогенной экспозиции алюминием.

Литература

(п.п. 1–3, 5–8, 10, 14–22 см. References)

- Дуева Л.А., Цидильковская Э.С. Иммуные механизмы формирования бронхолегочных заболеваний у рабочих алюминиевого производства. *Медицина труда и промышленная экология*. 2007; 47(4): 11–8. <https://elibrary.ru/jfumd>
- Новикова М.В., Рыбко В.А., Хромова Н.В., Фармаковская М.Д., Копнин П.Б. Роль белков Notch в процессах канцерогенеза. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015; 2(3): 30–42. <https://elibrary.ru/vhumtp>
- Колесникова Л.И., Долгих В.В., Гомбоева А.С. Гены нейромедиаторных систем и психоэмоциональные свойства человека: серотонинергическая система. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2011; (5): 212–5. <https://elibrary.ru/oshauz>
- Каркусова М.Д. Биологические эффекты серотонина (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022; 16(6): 133–9. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2022-6-3-12> <https://elibrary.ru/gcjvjo>
- МУК 4.1.3589–19. Измерение массовой концентрации алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. М.: 2019.
- Сетко А.Г., Терехова Е.А., Тюрин А.В., Моисеева М.М. Особенности нервно-психического статуса и качества жизни детей и подростков как результат воздействия факторов риска образовательной среды. *Анализ риска здоровью*. 2018; (2): 62–9. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.2.07> <https://elibrary.ru/xrnwix>
- Скупневский С.В., Иванов Д.В. Воздействие алюминия и его соединений на функции органов и тканей человека (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023; 17(1): 110–24. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2023-1-3-7> <https://elibrary.ru/vgrxrm>
- Флюрик С.В., Дремза И.К. Механизмы митохондриальной дисфункции нейронов при воздействии мышьяка и алюминия (обзор). *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2022; 21(2): 7–14. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.2.7> <https://elibrary.ru/yzeias>
- Газенкамп К.А., Доморацкая Е.А., Дмитренко Д.В. Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции. *Доктор.Ру*. 2023; 22(6): 54–9. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59> <https://elibrary.ru/oqyyrw>

References

- Bondy S.C. Low levels of aluminum can lead to behavioral and morphological changes associated with Alzheimer's disease and age-related neurodegeneration. *Neurotoxicology*. 2016; 52: 222–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.12.002>
- She Y., Wang N., Chen C., Zhu Y., Xia S., Hu C., et al. Effects of aluminum on immune functions of cultured splenic T and B lymphocytes in rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2012; 147(1–3): 246–50. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9307-3>

3. Yang X., Xu F., Zhuang C., Bai C., Huang W., Song M., et al. Effects of corticosterone on immune functions of cultured rat splenic lymphocytes exposed to aluminum trichloride. *Biol. Trace Elem. Res.* 2016; 173(2): 399–404. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0678-3>
4. Duyeva L.A., Tsidllkovskaya E.S. Immune mechanisms of broncho-pulmonary diseases in aluminium production workers. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2007; 47(4): 11–8. <https://elibrary.ru/jfumdtd> (in Russian)
5. Bondy S.C. Prolonged exposure to low levels of aluminum leads to changes associated with brain aging and neurodegeneration. *Toxicology.* 2014; 315: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.10.008>
6. HogenEsch H. Mechanisms of stimulation of the immune response by aluminum adjuvants. *Vaccine.* 2002; 20(Suppl. 3): S34–9. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00169-x](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00169-x)
7. De Miranda A.S., de Barros J.L.V.M., Teixeira A.L. Is neurotrophin-3 (NT-3): a potential therapeutic target for depression and anxiety? *Expert Opin. Ther. Targets.* 2020; 24(12): 1225–38. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1846720>
8. Shinoda Y., Sadakata T., Yagishita K., Kinameri E., Katoh-Semba R., Sano Y., et al. Aspects of excitatory/inhibitory synapses in multiple brain regions are correlated with levels of brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin-3. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 509(2): 429–34. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.12.100>
9. Novikova M.V., Rybko V.A., Khromova N.V., Farmakovskaya M.D., Kopnin P.B. The role of notch pathway in carcinogenesis. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii.* 2015; 2(3): 30–42. <https://elibrary.ru/vhump> (in Russian)
10. Meyerson H.J., Blidaru G., Edinger A., Osei E., Schweitzer K., Fu P., et al. NRP-1/CD304 expression in acute leukemia: a potential marker for minimal residual disease detection in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012; 137(1): 39–50. <https://doi.org/10.1309/AJCP6VDBL4BRXRQA>
11. Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Gombueva A.S. Genes of neurotransmitter systems and psycho-emotional features of human: serotonergic system. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2011; (5): 212–5. <https://elibrary.ru/oshauz> (in Russian)
12. Karkusova H.J.D. Biological effects of serotonin (review article). *Elektronnnoe izdanie.* 2022; 16(6): 133–9. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2022-6-3-12> <https://elibrary.ru/gcjvio> (in Russian)
13. MU 4.1.3589–19. Measurement of mass concentration of aluminum in biological media (blood, urine) by inductively coupled plasma mass spectrometry. Moscow; 2019. (in Russian)
14. Shaw C.A., Tomljenovic L. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. *Immunol. Res.* 2013; 56(2–3): 304–16. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8403-1>
15. Dey M., Singh R.K. Neurotoxic effects of aluminium exposure as a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Pharmacol. Rep.* 2022; 74(3): 439–50. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00353-4>
16. Luo M., Shao B., Yu J.Y., Liu T., Liang X., Lu L., et al. Simultaneous enhancement of cellular and humoral immunity by the high salt formulation of Al(OH)₃ adjuvant. *Cell Res.* 2017; 27(4): 586–9. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.14>
17. Bishop N.J., Morley R., Day J.P., Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336(22): 1557–61. <https://doi.org/10.1056/NEJM199705293362203>
18. Quora. What are the effects of aluminium on the human body? Available at: <https://quora.com/What-are-the-effects-of-aluminium-on-the-human-body>
19. Banasik A., Lankoff A., Piskulak A., Adamowska K., Lisowska H., Wojcik A. Aluminum-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral-blood lymphocytes treated during different phases of the cell cycle. *Environ. Toxicol.* 2005; 20(4): 402–6. <https://doi.org/10.1002/tox.20125>
20. Dey M., Singh R.K. Chronic oral exposure of aluminum chloride in rat modulates molecular and functional neurotoxic markers relevant to Alzheimer's disease. *Toxicol. Mech. Methods.* 2022; 32(8): 616–27. <https://doi.org/10.1080/15376516.2022.2058898>
21. She Y., Wang N., Chen C., Zhu Y., Xia S., Hu C., et al. Effects of aluminum on immune functions of cultured splenic T and B lymphocytes in rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2012; 147(1–3): 246–50. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9307-3>
22. Zhang X.M., Lund H., Mia S., Parsa R., Harris R.A. Adoptive transfer of cytokine-induced immunomodulatory adult microglia attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in DBA/1 mice. *Glia.* 2014; 62(5): 804–17. <https://doi.org/10.1002/glia.22643>
23. Setko A.G., Terekhova E.A., Tyurin A.V., Mokeeva M.M. Peculiarities of neuro-psychic state and life quality of children and teenagers formed under influence exerted by risk factors existing in educational environment. *Health Risk Analysis.* 2018; (2): 62–9. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.2.07.eng> <https://elibrary.ru/bamvts>
24. Skupnevskiy S.V., Ivanov D.V. The effect of aluminum and its compounds on the functions of human organs and tissues (review article). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnnoe izdanie.* 2023; 17(1): 110–24. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2023-1-3-7> <https://elibrary.ru/vgrxrm> (in Russian)
25. Fluryk S.V., Dremza I.K. The mechanisms of mitochondrial neuron dysfunction under the influence of arsenic and aluminium (review). *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2022; 21(2): 7–14. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.2.7> <https://elibrary.ru/zyeias> (in Russian)
26. Gizenkamp K.A., Domoratskaya H.E., Dmitrenko D.V. Genetic predictors of the development of autonomic dysfunction. *Doktor.Ru.* 2023; 22(6): 54–9. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59> <https://elibrary.ru/oqyirw> (in Russian)

Сведения об авторах

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

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

Ширинкина Алиса Сергеевна, науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН ФНЦ МПТ УРЗН Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: shirinkina.ali@yandex.ru

Information about the authors

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

Oleg V. Dolgikh, DSc (Medicine), professor, head, Department of immunobiological diagnostic methods, 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

Alice S. Shirinkina, researcher, Department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7166-2448> E-mail: shirinkina.ali@yandex.ru