

Дианова Д.Г., Долгих О.В., Казакова О.А., Ширинкина А.С.

Иммунный и генетический статус детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции никелем

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Оценка воздействия на детский организм химических факторов, ассоциированных с особенностями точечных одноклеточных замен в генах детоксикации, – актуальная гигиеническая задача.

Материалы и методы. Обследованы дети группы наблюдения ($n = 44$), проживающие в условиях аэрогенной экспозиции никелем (1,28 ПДК_{с.с.}) и дети группы сравнения ($n = 45$), проживающие на условно чистой территории (менее 0,1 ПДК_{с.с.}). В работе использованы методы: масс-спектрометрия, иммуноферментный, аллергосорбентный, проточная цитометрия и ПЦР РВ.

Результаты. Ингаляционная экспозиция никелем (до 1,28 ПДК_{с.с.}) при поступлении его в дозе 0,00207 мг/кг в день обуславливает повышение уровня контаминации крови детей группы наблюдения относительно группы сравнения в 1,73 раза. У детей группы наблюдения установлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение количества CD4⁺CD25⁺CD127⁻регуляторных клеток (в 1,5 раза), концентрации кортизола (в 1,7 раза), уровня специфических IgE-антител к никелю (1,3 раза) и увеличение числа CD4⁺-лимфоцитов (на 10%) относительно значений у детей группы сравнения. Выявлен полиморфизм генов, контролирующих процессы детоксикации и апоптоза, – CYP1A1, GSTP1, TP53 и CPOX (RR = 1,39–1,96) (RR = 1,96, 95% CI 1,79–2,12; RR = 1,61, 95% CI 1,31–1,97; RR = 1,39, 95% CI 1,05–2,02 и RR = 1,76, 95% CI 1,53–2,01 соответственно). По результатам моделирования в системе «маркер экспозиции – маркер эффекта» установлена зависимость, отражающая гиперпродукцию IgE, специфического к никелю, IgE общего и кортизола в присутствии никеля в крови (RR = 2,42, 95% CI = 1,37–4,27; RR = 2,39, 95% CI = 1,54–3,79; RR = 4,60, 95% CI = 1,05–20,11 соответственно).

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с относительно небольшим объёмом выборки и несбалансированностью групп детей по половому признаку, что требует проведения дополнительных исследований для верификации полученных результатов.

Заключение. У детей в условиях аэрогенной экспозиции никелем (1,28 ПДК_{с.с.}) и полиморфизма кандидатных генов апоптоза и детоксикации (CYP1A1, GSTP1, TP53, CPOX) формируется риск (RR = 1,39–1,96) избыточной биоэкспозиции никелем (в 2,6 раза), отражающейся на особенностях иммунорегуляции (супрессивная и хеллерная активность клеточных кластеров, гиперсенсибилизация к никелю – IgE) и адаптации (гиперкортизолемия), что позволяет рекомендовать верифицированные показатели как маркёры эффекта и чувствительности для снижения риска развития аллергических состояний у детей, проживающих в регионах с негативными изменениями среди обитания (на примере соединений никеля).

Ключевые слова: никель; биоэкспозиция; маркёры эффекта и чувствительности; специфический к никелю IgE; гены детоксикации

Соблюдение этических стандартов. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике «Локальный этический комитет ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» (протокол № 7 от 19.12.2022 г.). Все участники и их законные представители дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Дианова Д.Г., Долгих О.В., Казакова О.А., Ширинкина А.С. Иммунный и генетический статус детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции никелем. Гигиена и санитария. 2025; 104(12): 1721–1726. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-12-1721-1726> <https://elibrary.ru/ptnnbg>

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, e-mail: oleg@ferisk.ru

Участие авторов: Дианова Д.Г. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Долгих О.В. – концепция исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование; Казакова О.А., Ширинкина А.С. – сбор и обработка данных, составление таблиц. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи и ответственность за целостность всех её частей.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 24.09.2025 / Принята к печати: 02.12.2025 / Опубликована: 15.01.2026

Dina G. Dianova, Oleg V. Dolgih, Olga A. Kazakova, Alisa S. Shirinkina

Immune and genetic status in children residing in conditions of airogenic exposure to nickel

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

ABSTRACT

Introduction. It is quite relevant to assess effects produced on children by chemical factors (exemplified by nickel) associated with specific point single nucleotide replacements in detoxification genes.

Materials and Methods. Children in the observation group ($n=44$) are exposed to airborne nickel amounting to 1.28 average annual MPC; children in the reference group ($n=45$) live in a “relatively clean” area (lower than 0.1 average daily MPC). The study relied on using mass spectrometry, enzyme-linked immune assay, allergosorbent assay, flow cytometry, and real-time PCR.

Results. Inhalation exposure to nickel (up to 1.28 average daily MPC) at a dose of 0.00207 mg/kg per day resulted in a 1.73-fold increase in blood contamination in children in the observation group compared to the reference group. In the observation group, a statistically significant ($p < 0.05$) increase in the number of CD4⁺CD25⁺CD127⁻regulatory cells (by 1.5 times), cortisol concentration (by 1.7 times), the level of specific IgE antibodies to nickel (1.3 times) and an increase in the number of CD4⁺ lymphocytes (by 10%) were found relative to the values obtained in the reference group; polymorphism of genes controlling detoxification and apoptosis processes was identified – CYP1A1, GSTP1, TP53 and CPOX (RR = 1.39–1.96) (RR = 1.96, 95% CI: 1.79–2.12; RR = 1.61, 95% CI: 1.31–1.97; RR = 1.39, 95% CI: 1.05–2.02 and RR = 1.76, 95% CI: 1.53–2.01, respectively). Based on the results of modeling using the “exposure marker – effect marker” system, there was established a relationship reflecting the hyperproduction of nickel-specific IgE, total IgE, and cortisol when nickel was present in blood (RR = 2.42, 95% CI: 1.37–4.27; RR = 2.39, 95% CI: 1.54–3.79; RR = 4.60, 95% CI: 1.05–20.11, respectively).

Limitations. The study limitations include a limited sample size in the examined children groups and sex-related imbalances; this requires additional research to verify the findings.

Conclusion. Therefore, children exposed to airborne nickel (1.28 average daily MPC) and with polymorphism of candidate apoptosis and detoxification genes (CYP1A1, GSTP1, TP53, CPOX) face a risk (RR=1.39–1.96) of excessive nickel bioexposure (2.6 times higher). This affects on immune regulation (suppressive and helper activity of cell clusters, nickel hypersensitivity – IgE), and adaptation (hypercortisolism). So, we can recommend verified indicators as markers of effect and sensitivity for preventing allergic diseases in children living in environments destabilized by pollutants (using nickel compounds as an example).

Keywords: nickel; bioexposure; markers of effect and sensitivity; nickel-specific IgE; detoxification genes

Compliance with ethical standards. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, meeting report No. 7 dated December 19, 2022. All participants and their legal representatives gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Dianova D.G., Dolgikh O.V., Kazakova O.A., Shirinkina A.S. Immune and genetic status in children residing in conditions of airogenic exposure to nickel. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2025; 104(12): 1721–1726. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-12-1721-1726> <https://elibrary.ru/ptnnbg> (In Russ.)

For correspondence: Oleg V. Dolgikh, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Contribution: Dianova D.G. – concept and design of the study, writing text; Dolgikh O.V. – concept of the study, data analysis and interpretation, editing; Kazakova O.A., Shirinkina A.S. – data collection and processing, and creating tables.. 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: September 24, 2025 / Accepted: December 2, 2025 / Published: January 15, 2026

Введение

Дети, проживающие в зонах воздействия объектов металлургического комплекса и энергетической отрасли, испытывают негативное влияние выбросов, в том числе содержащих никель. У этих детей возрастает риск развития болезней, в патогенезе которых важным звеном является хроническое аллергическое воспаление в тканях и, возможно, реализация IgE-обусловленной сенсибилизации к низкомолекулярным химическим соединениям (НМХС). Манифестация сенсибилизации к никелю предполагает в последующем возникновение рецидива аллергических реакций даже при незначительном (следовом) поступлении этого вещества в организм. В зависимости от частоты и времени воздействия никеля интенсивность аллергического процесса может значительно варьировать. К сожалению, полного купирования гиперчувствительности к никелю практически не происходит [1].

Установлено, что воздействие никеля является причиной никель-ассоциированных аллергических патологий [1, 2]. Имеются данные, подтверждающие гемато-, иммuno-, нейро-, цито-, гено-, нефро- и гепатотоксические свойства никеля [3, 4], доказано его влияние на эндокринную систему. Так, в системе *in vivo* показано, что никель может увеличивать массу надпочечников, изменять механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и нарушать секрецию гормонов [5]. Установлено влияние никеля на регуляцию электролитного состава крови, уровень стресса и физическую активность. Результаты исследований показали, что в условиях хронической гиперкортизолемии формируется дисбаланс между звеньями клеточного и гуморального иммунитета, нарушаются врождённые и адаптивные иммунные реакции, возникает перенапряжение регуляторных механизмов [5]. Устойчивость организма к НМХС обеспечивает система детоксикации. Дисбаланс в системе обезвреживания ксенобиотиков формируется за счёт генетического полиморфизма генов ферментов 1-й и 2-й фаз детоксикации, что является одним из факторов риска аллергической гиперчувствительности [6].

Очевидно, никель, поступающий в окружающую среду в результате производственной деятельности, повышает риск развития нарушений здоровья и в первую очередь аллергии, причём дети в силу возрастной морфофункциональной незрелости иммунной системы, а также особенности гормонального статуса и детоксикационной способности наиболее чувствительны к средовым химическим факторам с аллергенным потенциалом.

Цель работы – изучить особенности иммунного и генетического статуса детей, проживающих в условиях аэроценной экспозиции никелем.

Материалы и методы

Для научного обоснования показателей, отражающих особенности адаптационных возможностей детского организма в условиях биоэкспозиции никелем, выполнены медико-биологические исследования, соответствующие стандартам комитета по биомедицинской этике ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» и требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2000 г. (ред. 2013 г.). На территории наблюдения размещены предприятия металлургического комплекса и энергетики, отмечено превышение среднегодовой концентрации (ПДК_{с.г.}) никеля до 1,28 ПДК_{с.г.} Среднегодовые концентрации никеля в атмосферном воздухе на условно чистой территории не превышали гигиенических нормативов (0,00005 мг/м³) [7]. Выполнен расчёт суточной дозы поступления никеля в организм при хронической аэроценной экспозиции согласно Р 2.1.10.3968–23.

В исследовании приняли участие практически здоровые дети дошкольного возраста (*n* = 89), посещающие детские дошкольные учреждения и проживающие на территориях с различным содержанием никеля в атмосферном воздухе. Группа наблюдения – дети, проживающие на территории с превышением гигиенического норматива среднегодовой концентрации никеля: *n* = 44 [мальчики – 12 (27,3%), девочки – 32 (72,7%)]. Группа сравнения – дети, проживающие вне зоны загрязнения атмосферного воздуха никелем: *n* = 45 [мальчики – 23 (51,1%), девочки – 22 (48,9%)]. Критерии включения в исследование: возраст от 4 до 6 лет; отсутствие указаний о приёме лекарственных препаратов, обладающих иммунотропным действием, в последние 6 мес. Критерии исключения: на момент обследования диагностированы острые инфекционные болезни; участие в другом исследовании. Все участники и их законные представители дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании, ознакомились с протоколом.

Химический анализ крови для количественного определения никеля выполнен методом масс-спектрометрии с индуктивно связанный плазмой в соответствии с МУК 4.1.3230–14 на приборе Agilent 7500cx (США). Исследование специфических IgE-антител к никелю проведено посредством аллергосорбентного тестирования с ферментной меткой, IgE общего и кортизола – методом иммуноферментного анализа на анализаторе ELx808IU (BioTek, США), IgG – методом однократной радиальной иммунодиффузии по Манчини. Методом проточной цитометрии выполнена количественная оценка уровня CD3⁺CD4⁺, CD4⁺CD25⁺CD127⁺ (Treg) (Becton Dickinson, США).

Для анализа частоты распределения полиморфных маркеров (аллелей, генотипов) в генах CPOX A/C (rs1131857),

Таблица 1 / Table 1

Показатели иммунорегуляции, сенсибилизации и гормонального профиля, ассоциированные с биоэкспозицией никелем, в крови у обследуемых детей, $M \pm m$

Indicators of immune regulation, sensitization, and hormonal profile associated with bioexposure to nickel in the examined children's blood, $M \pm m$

Показатель Indicator	Референтный (фоновый) интервал Reference (background) range	Группа сравнения Comparison group $n = 45$	Группа наблюдения Observation group $n = 44$	p
Никель, мкг/дм ³ Nickel, $\mu\text{g}/\text{dm}^3$	0.0018–0.0027	0.0040 \pm 0.001	0.0069 \pm 0.001*	0.043
Treg, 10 ⁹ /л 10 ⁹ /L	0.10–0.24	0.18 \pm 0.04*	0.27 \pm 0.02*	0.047
Treg, %	4.0–10.0	6.96 \pm 1.60*	10.73 \pm 0.81*	0.038
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л 10 ⁹ /L	0.41–1.59	0.90 \pm 0.14	1.00 \pm 0.05	0.502
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	31.00–50.00	36.65 \pm 1.38	39.96 \pm 0.91	0.048
Кортизол, нмоль/см ³ Cortisol, nmol/cm ³	140–480	283.69 \pm 40.07	491.31 \pm 30.10	0.049
IgE общий, МЕ/см ³ Total IgE, IU/cm ³	0–49.99	71.46 \pm 18.30*	86.25 \pm 21.53*	0.602
IgG, г/дм ³ IgG, g/dm ³	10.96–13.00	12.48 \pm 0.80	13.59 \pm 0.44	0.222
IgE, специфический к никелю, МЕ/см ³ IgE spec. to nickel, IU/cm ³	0–0.20	0.226 \pm 0.04	0.293 \pm 0.02*	0.020

Примечание. p – уровень значимости различий между группами по средним; * – при сравнении данных с референтным / фоновым интервалом ($p < 0.05$).

Note: p is the level of significance of differences between the groups by averages; * means when comparing the data with the reference/background range ($p < 0.05$).

CYP1A1 Ile462Val (rs1048943), *GSTP1* Ile105Val (rs1695), *TP53* Arg72Pro (rs1042522) использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с последующим анализом кривых плавления продуктов амплификации на приборе BioRAD CFX96 (Singapore). Сравнение частот встречаемости генотипов для выявления ассоциации с риском развития сенсибилизации выполняли с использованием критерия χ^2 , тест на соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с использованием точного критерия (HWE-критерий), для описания полиморфизмов генов использованы *N*-число, процент; для аллель- и генотип-ассоциированных моделей – отношение шансов (*OR*) и 95%-й доверительный интервал (95% CI). Увеличение вероятности развития нарушений, ассоциированных с областью ответственности гена в организме, при наличии дикий или вариантной (мутантной) аллели оценивалось с использованием критерия *RR* (относительный риск) и 95%-го доверительного интервала (95% CI). Анализ данных генетических исследований проводился с помощью программы «ГенЭксперт». Статистический анализ данных проведён с помощью пакета Statistica 6.0 (StatSoft, США). Тип распределения данных в сформированных выборках определяли по критерию Колмогорова – Смирнова. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для оценки статистически значимых различий изучаемых выборок использовали двухвыборочный критерий Стьюдента. Проверка нулевых гипотез об отсутствии различий между выборочными данными и референтными значениями выполнена с помощью *T*-критерия Вилкоксона. Значимость различий между долями оценивали по критерию χ^2 . Номинальные переменные представлены в виде относительных частот (%). Выполнен расчёт относительного риска (*RR*) и 95%-го доверительного интервала для *RR* (95% CI). Для прогнозирования вероятности нарушения механизмов иммунорегуляции использовали простой логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считались различия, удовлетворявшие требованию $p < 0.05$.

Результаты

По результатам проведённых исследований установлено, что на территории наблюдения суточная доза никеля, рассчитанная по среднегодовым показателям, составила 0,00207 мг/кг в день, на территории сравнения – 0,000191 мг/кг в день. Результаты оценки содержания никеля в крови всех детей продемонстрировали статистически значимое ($p = 0,043$) превышение в 1,73 раза уровня никеля в биосредах детей группы наблюдения относительно значений, обнаруженных у обследуемых группы сравнения, и в 2,56 раза – верхней границы фонового уровня ($p < 0,05$) (табл. 1). Обнаружено, что максимальное содержание никеля в крови детей, проживающих на территории, где среднегодовые концентрации никеля превышали гигиенические нормативы, составило 0,0068 мкг/дм³, а у детей, проживающих на условно чистой территории, – 0,00187 мкг/дм³.

Результаты сравнительной оценки показателей иммунограммы у детей группы наблюдения продемонстрировали статистически значимое ($p = 0,038–0,048$) увеличение процентного и абсолютного содержания CD4⁺CD25⁺CD127⁺-лимфоцитов, регулирующих силу и продолжительность иммунного ответа, на 50% и повышение числа CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов, важнейших клеток адаптивного ответа, обеспечивающих координацию иммунного реагирования, на 10% относительно значений группы сравнения. У детей с повышенным уровнем контаминации крови никелем среднегрупповое значение количества Treg выходит за верхнюю границу референтного диапазона. Обнаружено, что у детей, проживающих в условиях экспозиции никелем, среднегрупповое содержание стресс-гормона (кортизола) статистически значимо ($p = 0,049$) в 1,7 раза выше аналогичного показателя у детей, проживающих на условно чистой территории. Сопоставление результатов специфической сенсибилизации продемонстрировало, что у детей группы наблюдения достоверно на 30% превышена концентрация антител класса Е к никелю по сравнению с результатами, полученными у детей группы сравнения, и на 50% относительно верхней границы референтного диапазона ($p < 0,05$). Концентрация

Таблица 2 / Table 2

Сравнение статистических параметров иммунорегуляции, сенсибилизации и гормонального профиля, ассоциированных с биоэкспозицией никелем, в крови обследуемых детей

Comparison of statistical parameters of immune regulation, sensitization, and hormonal profile associated with bioexposure to nickel in the examined children's blood

Показатель Indicator	Группа Group	Доля проб выше верхней границы референтного интервала, % Proportion of samples above the upper limit of the reference range, %	RR	95% CI	p уровень значимости различий доли проб выше референтных значений significance level of differences in the proportion of samples above reference values
IgE общий, МЕ/см ³	Группа сравнения / Comparison group	33.3	2.39	1.54–3.79	–
Total IgE, IU/cm ³	Группа наблюдения / Observation group	79.54	2.39	1.54–3.79	< 0.001
IgG, г/дм ³	Группа сравнения / Comparison group	13.33	4.26	1.96–9.37	–
IgG, г/dm ³	Группа наблюдения / Observation group	56.82	4.26	1.96–9.37	< 0.001
IgE, специфические к никелю, МЕ/см ³	Группа сравнения / Comparison group	24.4	2.42	1.37–4.27	–
IgE spec. to nickel, IU/cm ³	Группа наблюдения / Observation group	59.1	2.42	1.37–4.27	< 0.001
Кортизол, нмоль/см ³	Группа сравнения / Comparison group	4.44	4.60	1.05–20.11	–
Cortisol, nmol/cm ³	Группа наблюдения / Observation group	20.45	4.60	1.05–20.11	0.022

антител класса G в обеих группах определена в пределах регистровых значений, одновременно наблюдается превышение среднегруппового уровня IgE общего по отношению к верхней границе референтного интервала ($p < 0,05$).

Выявлено, что у детей с избыточным содержанием никеля в крови доля проб с превышениями референтных значений IgE, специфического к никелю, IgE общего, IgG и кортизола в 2,4; 2,7; 4,3 и 4,6 раза соответственно выше показателей в группе сравнения ($p < 0,05$) (табл. 2).

Установлена вероятностная причинно-следственная связь между содержанием никеля в крови и повышением

абсолютного числа CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов и титра IgG ($b_0 = -3,09$, $b_1 = 137,29$, $R^2 = 0,10$, $F = 11,42$, $p = 0,002$ и $b_0 = -3,01$, $b_1 = 181,39$, $R^2 = 0,3$, $F = 43,16$, $p < 0,001$ соответственно). Показано, что у обследуемых детей группы наблюдения в условиях повышенного содержания никеля в крови в 2,4–4,6 раза увеличивается относительный риск продукции IgE, специфического к никелю, IgE общего, IgG и кортизола ($RR = 2,42$; $RR = 2,39$; $RR = 4,26$ и $RR = 4,6$ соответственно), что позволяет отнести биоэкспозицию никелем к факторам дополнительной сенсибилизации и дезадаптации иммунной системы.

Таблица 3 / Table 3

Особенности генетического полиморфизма у детей в условиях биоэкспозиции никелем

Features of genetic polymorphism in children in conditions of bioexposure to nickel

Ген Gene	Генотип/аллель Genotype/Allele	Группа сравнения, % (n) Comparison group, % (n)	Группа наблюдения, % (n) Observation group, % (n)	χ^2	p	OR (95% CI)
<i>CPOXA/C</i> (rs1131857)	AA	80 (37)	58 (26)	6.08	0.013	0.33 (0.13–0.85)
	AC	15 (7)	38 (17)	6.08	0.013	3.38 (1.24–9.24)*
	CC	5 (2)	4 (2)	6.08	0.013	1.02 (0.14–7.6)
	A	88 (81)	77 (69)	4.06	0.043	0.45 (0.20–0.99)
	C	12 (11)	23 (21)	4.06	0.043	2.24 (1.01–4.97)*
<i>CYP1A1</i> Ile462Val (rs1048943)	AA	96 (44)	76 (34)	7.61	0.005	0.14 (0.03–0.68)
	AG	4 (2)	22 (10)	7.61	0.005	6.29 (1.29–30.57)*
	GG	0 (0)	2 (1)	7.61	0.005	3.13 (0.12–79.01)
	A	98 (90)	87 (78)	7.98	0.004	0.14 (0.03–0.67)
	G	2 (2)	13 (12)	7.98	0.004	6.92 (1.50–31.89)*
<i>GSTP1</i> Ile105Val (rs1695)	AA	65 (30)	33 (15)	10.84	0.001	0.27 (0.11–0.63)
	AG	30 (14)	47 (21)	10.84	0.001	2 (0.85–4.72)
	GG	4 (2)	20 (9)	10.84	0.001	5.5 (1.12–27.08)*
	A	80 (74)	57 (51)	11.95	< 0.001	0.32 (0.16–0.62)
	G	20 (18)	43 (39)	11.95	< 0.001	3.14 (1.62–6.10)*
<i>TP53</i> Arg72Pro (rs1042522)	CC	52 (23)	7 (3)	27.15	< 0.001	0.07 (0.02–0.24)
	CG	34 (15)	38 (17)	27.15	< 0.001	1.17 (0.49–2.79)
	GG	14 (6)	55 (25)	27.15	< 0.001	7.92 (2.79–22.46)*
	C	69 (61)	26 (23)	34.19	< 0.001	0.15 (0.08–0.29)
	G	31 (27)	74 (67)	34.19	< 0.001	6.58 (3.42–12.68)*

Примечание. * – различия достоверны при $p < 0,05$.

Note: * – means differences are significant at $p < 0.05$.

Группа наблюдения характеризуется достоверным повышением: частоты вариантной аллели *C* ($OR = 2,24$; 95% CI 1,01–4,97; $RR = 1,76$, 95% CI 1,53–2,01; $p < 0,05$) и гетерозиготного генотипа *AC* ($OR = 3,38$; 95% CI 1,24–9,24; $p < 0,05$) гена копропорфириногеноксидазы *CPOX* A/C rs1131857 в 2 и 2,5 раза соответственно; частоты вариантной аллели *G* ($OR = 6,92$; 95% CI 1,5–31,89; $RR = 1,96$; 95% CI 1,79–2,12; $p < 0,05$) и гетерозиготного генотипа *AG* ($OR = 6,29$; 95% CI 1,29–30,57; $p < 0,05$) гена первой фазы детоксикации цитохрома P450 *CYP1A1* Ile462Val в 6,1 и 5,1 раза соответственно; частоты вариантной аллели *G* ($OR = 3,14$; 95% CI 1,62–6,1; $RR = 1,61$; 95% CI 1,31–1,97; $p < 0,05$) и гомозиготного генотипа *GG* ($OR = 5,5$; 95% CI 1,12–27,08; $p < 0,05$) гена второй фазы детоксикации гутатионтрансферазы *GSTP1* Ile105Val в 2,2 и 4,6 раза соответственно; частоты вариантной аллели *G* ($OR = 6,58$; 95% CI 3,42–12,68; $RR = 1,39$; 95% CI 1,05–2,02; $p < 0,05$) и гомозиготного генотипа *GG* ($OR = 7,92$; 95% CI 2,79–22,46; $p < 0,05$) гена онкосупрессора транскрипционного фактора *TP53* Arg72Pro в 2,4 и 4,1 раза соответственно, что увеличивает вероятность наступления нежелательных сценариев, ассоциированных с компетентностью кандидатных генов, в 1,4–2 раза (табл. 3).

Обсуждение

Сочетание генетических полиморфизмов кандидатных генов и особенностей компартментов иммунной системы во многом определяет ответ детского организма на воздействие факторов риска, в том числе соединений никеля [8, 9]. Необходимо учитывать незрелость и критические периоды формирования иммунной системы у детей, а также возраст-ассоциированные особенности гормонального фона [8, 10]. Никель – один из триггеров развития и обострения аллергии. Связываясь в крови с альбумином или никельсодержащим белком никелоплазмином, он формирует инверсию иммунного ответа [11]. Кортизол выполняет ключевую роль в регуляции практических всех физиологических процессов в организме [10]. Образование гормон-рецепторного комплекса обуславливает транскрипцию различных генов или трансрепрессию факторов транскрипции, регулирующих гомеостаз, активность лимфоцитов, клеточное деление, апоптоз и др. [12]. Некоторые исследователи говорят о прямой связи между повышенной концентрацией кортизола и тяжестью аллергического процесса [13], однако другие учёные не установили корреляционной связи «кортизол – интенсивность аллергической реакции» [14]. Показано, что глюкокортикоиды в низких дозах оказывают иммуностимулирующий эффект, в высоких – иммунодепрессивное действие. Кортизол, будучи первичным мессенджером, инициирует ответную реакцию иммунокомпетентной клетки. Полагают, что в условиях длительного перепроизводства кортизола у Treg может снижаться иммуносупрессивный потенциал [15–17]. Продолжительная гиперкортизолемия является значимым фактором иммунной дисрегуляции, повышая риск развития иммуноопосредованных патологий в дальнейшем [18, 19]. Результаты настоящего исследования позволяют полагать, что повышение кортизола в крови является маркёром напряжённости адаптивного иммунного ответа в условиях избыточной биоэкспозиции никелем.

Доказана способность регуляторных клеток Treg либо формировать иммунологическую толерантность организма, либо обуславливать обострение болезни при воздействии проаллергических факторов (гаптенов) на фоне развития воспалительного процесса [19, 20]. При аллергии Treg не только демонстрируют количественные и качественные изменения, но и проявляют высокую пластичность. Обнаружено, что численность Treg зависит от присутствия аллергена в организме [21, 22]. Имеются сведения об увеличении у пациентов с аллергопатологией количества Treg и корреляции их содержания с тяжестью болезни [18, 23]. Рекрутирование регуляторных Т-клеток при сенсибилиза-

ции организма изучена недостаточно. Результаты настоящего исследования в значительной степени согласуются с данными литературы о наличии у Treg, обладающих фенотипической гетерогенностью и пластичностью, иммунорегуляторной активности, позволяя предполагать, что повышение численности данной популяции клеток является адаптационным процессом при экспозиции никелем.

Аэрогенное воздействие никеля реализует реагиновый тип повреждения тканей, а содержание специфического к никелю IgE характеризует уровень ингаляционной экспозиции и биоэкспозиции никелем [24]. Следует отметить у детей более высокий риск развития сенсибилизации, детерминированный особенностями возрастной функциональной активности иммунной системы [8]. Обнаружено, что у детей с аллергопатологией титр антител к иммуноглобулину Е превышает значения у взрослых, при этом уровень аллерген-специфического IgE ассоциирован с тяжестью аллергического процесса и особенностями чувствительности к конкретному аллергену [8]. Результаты исследований и выводы, представленные в настоящей работе, корреспондируют с опубликованными в научной литературе данными, демонстрирующими напряжённость специфического гуморального иммунного ответа у детей в условиях экспозиции НМХС. Таким образом, подтверждается гиперпродукция специфических иммуноглобулинов при избытке никеля в биосредах.

Вариативность иммунного ответа человека обусловлена наследственными факторами и факторами окружающей среды [21]. Продемонстрировано, что однонуклеотидные полиморфизмы генов детоксикации 1-й фазы (цитохрома р 450) и 2-й фазы гутатион-S-трансфераз (*GSTP1*, *GSTM1*, *GSTT1*), гена копропорфириногеноксидазы (*CPOX*) в результате нокаута их функциональных генотипов теряют способность контролировать метаболизм и элиминацию металлов в организме, в результате чего экзогенные химические факторы среды обитания (соединения никеля) получают возможность негативно реализовать свой токсический потенциал (аллергия, канцерогенез) [25, 26]. Результаты настоящего исследования, которые описывают полиморфизмы генов детоксикации и апоптоза (*CYP1A1*, *GSTP1*, *TP53*, *CPOX*), ассоциированные с биоэкспозицией никелем, согласуются с данными, полученными другими авторами.

Заключение

Таким образом, сочетание избыточной экспозиции химическими факторами среды обитания (на примере аэрогенной экспозиции никелем) и генетических особенностей в виде точечных дефектов ДНК (на примере SNP генов детоксикации 1-й и 2-й фаз) приводят к стрессовым реакциям и неспособности организма к поддержанию баланса между иммунологической толерантностью и иммунной аутоагрессией, что особенно выражено у детей из-за возрастной наивности иммуноцитов.

В результате проведённых исследований установлено, что условия аэрогенной экспозиции никелем (1,28 ПДК_{с.г.}) и полиморфизма кандидатных генов детоксикации и апоптоза (*CYP1A1*, *GSTP1*, *TP53*, *CPOX*) приводят к риску ($RR = 1,39–1,96$) формирования избыточной биоэкспозиции никелем (в 2,6 раза), напряжённости компартментов иммунного статуса (повышение численности субпопуляции Т-лимфоцитов с супрессивной и хелперной активностью, гиперпродукция IgE, специфического к никелю, до 4,3 раза, $p < 0,05$) и адаптационных процессов (избыток кортизола в 4,6 раза; $p < 0,05$) [27]. Выявленные отличия от группы сравнения соответствуют аллергическому фенотипу и позволяют рекомендовать верифицированные показатели в качестве маркёров эффекта и чувствительности для задач профилактики развития аллергопатологии у детей, проживающих в условиях дестабилизации среды обитания (на примере соединений никеля).

Литература

(п.п. 1–5, 8–23, 26, 27 см. References)

6. Бойцова Д.А. Роль генов I фазы детоксикации и недостаточности витамина D в реализации пищевой аллергии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(2S): 15. <https://elibrary.ru/zxxs0q>
7. Государственный доклад «О состоянии и охране окружающей среды в Красноярском крае в 2022 году». Красноярск; 2023.
24. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Аэрогенная экспозиция никелем и фенолом и особенности иммунного ответа, опосредованного иммуноглобулинами класса Е и G. *Анализ риска здоровью*. 2023; (2): 160–7. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.2.16>
25. Ширинкина А.С., Долгих О.В. Особенности иммунологических индикаторных показателей у детей с аллергией, модифицированной контаминацией биосред никелем и полиморфизмом гена детоксикации СРОХ rs1131857. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023; 67(6): 519–25. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-6-519-525>

References

1. Gates A., Jakubowski J.A., Regina A.C. *Nickel Toxicology*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
2. Bernstein J., Keller L., Pacheco K. Updates in metal allergy: a review of new pathways of sensitization, exposure, and treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2025; 25(1): 28. <https://doi.org/10.1007/s11882-025-01209-6>
3. Kang Y.T., Yang W.J., Huang H.C., Tang S.C., Ko J.L. Exposure to nickel chloride induces epigenetic modification on detoxification enzyme glutathione S-transferase M2. *Environ. Toxicol.* 2024; 39(3): 1729–36. <https://doi.org/10.1002/tox.24055>
4. Zhou X., Liao J., Lei Z., Yao H., Zhao L., Yang C., et al. Nickel-based nanomaterials: a comprehensive analysis of risk assessment, toxicity mechanisms, and future strategies for health risk prevention. *J. Nanobiotechnology*. 2025; 23(1): 211. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03248-7>
5. Balakin E., Yurku K., Ivanov M., Izotov A., Nakhod V., Pustovoyt V. Regulation of stress-induced immunosuppression in the context of neuroendocrine, cytokine, and cellular processes. *Biology*. 2025; 14(1): 76. <https://doi.org/10.3390/biology14010076>
6. Boytsova D.A. The role of detoxification phase I genes and vitamin D deficiency in the development of food allergies in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2024; 27(2S): 15. <https://elibrary.ru/zxxs0q> (in Russian)
7. State report "On the state and protection of the environment in the Krasnoyarsk Territory in 2022". Krasnoyarsk; 2023. (in Russian)
8. Yang X., Li S., Chen A., Wang H., Deng S., Ni B., et al. Distinct IgE sensitization profiles in chronic urticaria: a comparative study with classic allergic diseases. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1458839. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1458839>
9. Xu J., Wang B., Ao H. Corticosterone effects induced by stress and immunity and inflammation: mechanisms of communication. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025; 16: 1448750. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1448750>
10. Nystad K., Drugli M.B., Lydersen S., Tveit H., Lekhal R., Buøen E.S. Toddlers' cortisol levels in childcare and at home. *Early Educ. Dev.* 2025; 36(1): 62–79. <https://doi.org/10.1080/10409289.2024.2360873>
11. Riedel F., Aparicio-Soto M., Curato C., Thierse H.J., Siewert K., Luch A. Immunological mechanisms of metal allergies and the nickel-specific TCR-pMHC interface. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18(20): 10867. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010867>
12. Todorova M., Todorova K. Changes in cortisol secretion and the role of the glucocorticoid receptor in the development of the immune response in patients with SARS-CoV-2 infection. *JBCR*. 2025; 18(1): 11–21. <https://doi.org/10.3897/jbcr.e135548>
13. Vinnik T., Kreinin A., Abildinova G., Batpenova G., Kirby M., Pinhasov A. Biological sex and IgE sensitization influence severity of depression and cortisol levels in atopic dermatitis. *Dermatology*. 2020; 236: 336–44. <https://doi.org/10.1159/000504388>
14. Kojima R., Matsuda A., Nomura I., Matsubara O., Nonoyama S., Ohya Y., et al. Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 2013; 30(1): 17–22. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01770.x>
15. Gao X., Tang Y., Kong L., Fan Y., Wang C., Wang R. Treg cell: Critical role of regulatory T-cells in depression. *Pharmacol. Res.* 2023; 195: 106893. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106893>
16. Abbas A.K., Trotta E., Simeonov D.R., Marson A., Bluestone J.A. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci. Immunol.* 2018; 3(25): eaat1482. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat1482>
17. Luo J., Zhou C., Wang S., Tao S., Liao Y., Shi Z., et al. Cortisol synergizing with endoplasmic reticulum stress induces regulatory T-cell dysfunction. *Immunology*. 2023; 170(3): 334–43. <https://doi.org/10.1111/imim.13669>
18. Khedri M., Samei A., Fasih-Ramandi M., Taheri R.A. The immunopathobiology of T cells in stress condition: a review. *Cell Stress Chaperones*. 2020; 25(5): 743–52. <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01105-0>
19. Conrad M.L., Barriontos G., Cai X., Mukherjee S., Das M., Stephen-Victor E., et al. Regulatory T cells and their role in allergic disease. *Allergy*. 2025; 80(1): 77–93. <https://doi.org/10.1111/all.16326>
20. Zhang Z., Guo J., Jia R. Treg plasticity and human diseases. *Inflamm. Res.* 2023; 72(12): 2181–97. <https://doi.org/10.1007/s0011-023-01808-x>
21. Lamikanra A.A., Tsang H.P., Elsiddig S., Spencer M., Curnow E., Danby R., et al. The migratory properties and numbers of T regulatory cell subsets in circulation are differentially influenced by season and are associated with vitamin D status. *Front. Immunol.* 2020; 11: 685. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00685>
22. Nedoszytko B., Lange M., Sokołowska-Wojdylo M., Renke J., Trzonkowski P., Sobjanek M., et al. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part II: The Treg role in skin diseases pathogenesis. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2017; 34(5): 405–17. <https://doi.org/10.5114/ada.2017.71105>
23. Looman K.I.M., van Meel E.R., Grosserichter-Wagener C., Vissers F.J.M., Klingenberg J.H., de Jong N.W., et al. Associations of Th2, Th17, Treg cells, and IgA+ memory B cells with atopic disease in children: The Generation R Study. *Allergy*. 2020; 75(1): 178–87. <https://doi.org/10.1111/all.14010>
24. Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Exposure to airborne nickel and phenol and features of the immune response mediated by E and G immunoglobulins. *Analiz riska zdravju*. 2023; (2): 160–7. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.2.16>
25. Shirinkina A.S., Dolgikh O.V. Features of immunological indicators in children with allergy modified by nickel contamination of biomedia and polymorphism of CPOX rs1131857 detoxification gene. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2023; 67(6): 519–25. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-6-519-525>
26. Ramirez V., Salcedo-Bellido I., Rodrigo L., Gil Hernández F., Olmedo P., Martínez-González L.J., et al. Association of genetic polymorphisms in detoxifying systems and urinary metal(loid) levels with excess body weight among Spanish children: A proof-of-concept study. *Sci. Total. Environ.* 2023; 873: 162333. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162333>
27. Xu J., Wang B., Ao H. Corticosterone effects induced by stress and immunity and inflammation: mechanisms of communication. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025; 16: 1448750. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1448750>

Сведения об авторах

Дианова Дина Гумяровна, доктор мед. наук, ст. науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: dianovadina@rambler.ru

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

Казакова Ольга Алексеевна, канд. биол. наук, зав. лаб. иммуногенетики отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: chakina2011@yandex.ru

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

Information about the authors

Dina G. Dianova, DSc (Medicine), senior researcher, Department of immunobiological diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0170-1824> E-mail: dianovadina@rambler.ru

Oleg V. Dolgikh, DSc (Medicine), 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

Olga A. Kazakova, PhD (Biology), head, Laboratory of immunogenetics of the Department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930> E-mail: chakina2011@yandex.ru

Alisa S. Shirinkina, researcher, Laboratory of immunogenetics, 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