



Зайцева Н.В., Никоношина Н.А., Долгих О.В., Аликина И.Н., Казакова О.А., Чигвинцев В.М.

Полиморфизм гена *VEGFA* (rs2010963) и низкоуровневая экспозиция никелем как факторы модификации запрограммированной клеточной гибели у жителей Крайнего Севера

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Изучение феномена запрограммированной клеточной гибели у населения Крайнего Севера в условиях аэрогенной экспозиции металлами, субарктического климата и генетического полиморфизма актуально в аспекте обоснования маркёров сочетанного воздействия химических и климатических факторов.

Материалы и методы. Обследовано взрослое население ($n = 525$, возраст от 21 года до 59 лет) территорий с субарктическим и континентальным типами климата и различными уровнями аэрогенной экспозиции никелем. Концентрацию никеля в крови определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой; показатели клеточной гибели *AnnexinV-FITC*⁺*7AAD*⁺ и *AnnexinV-FITC*⁺*7AAD*⁺ — методом проточной цитометрии; *VEGF* — методом ИФА; IgE к никелю — методом аллоргосорбентного тестирования; полиморфизм гена *VEGFA* (rs2010963) — методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. Иммунный профиль взрослого населения территории Крайнего Севера в условиях аэрогенной экспозиции никелем ($1,36 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день); $0,12$ ПДК_{с.с.}) и формируемой ею концентрацией никеля в крови ($0,0123 \pm 0,0015$ мкг/см³) характеризуется избыточным содержанием *AnnexinV-FITC*⁺*7AAD*⁺ ($R^2 = 0,404-0,503$; $p = 0,029-0,042$) и IgE к никелю ($R^2 = 0,613$; $p = 0,001$). Однако в условиях субарктического климата аэрогенная экспозиция никелем приводит к ассоциированному с С-аллелью и СС-генотипом гена *VEGFA* (rs2010963) ($OR = 1,91 (1,03-3,55) - 2,93 (1,31-6,57)$ риску $RR = 1,19 (1,03-1,36)$; $p = 0,005$) угнетению апоптоза по критерию *AnnexinV-FITC*⁺*7AAD*⁺ ($R^2 = 0,723-0,786$; $p = 0,001-0,016$).

Ограничения исследования. Ограниченность выборки, необходимость верификации результатов в дальнейших исследованиях.

Заключение. Аэрогенная экспозиция никелем в дозе $1,36 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день), сопряжённая с С-аллелью и СС-генотипом гена *VEGFA* (rs2010963), у взрослого населения Крайнего Севера формирует изменения показателей клеточной гибели и иммунного профиля (снижение *AnnexinV-FITC*⁺*7AAD*⁺, повышение *VEGF* и IgE к никелю), а сами генетические и иммунологические показатели могут быть рекомендованы для использования в качестве маркёров для решения задач донозологической диагностики и профилактики нарушений здоровья населения Крайнего Севера.

Ключевые слова: никель; Крайний Север; апоптоз; *VEGF*; иммунный профиль; генетический полиморфизм

Соблюдение этических стандартов. Исследование проведено с соблюдением основ Хельсинкской декларации ВМА и одобрено ЛЭК ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол заседания № 4 от 20.04.2025 г.). Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Зайцева Н.В., Никоношина Н.А., Долгих О.В., Аликина И.Н., Казакова О.А., Чигвинцев В.М. Полиморфизм гена *VEGFA* (rs2010963) и низкоуровневая экспозиция никелем как факторы модификации запрограммированной клеточной гибели у жителей Крайнего Севера. *Гигиена и санитария*. 2026; 105(7): 793–799. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-7-793-799> <https://elibrary.ru/mcyuywi>

Для корреспонденции: Никоношина Наталья Алексеевна, e-mail: nat08.11@yandex.ru

Вклад авторов: Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования; Никоношина Н.А. — сбор материала и обработка данных, написание текста; Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Аликина И.Н., Казакова О.А. — выполнение иммуногенетических исследований; Чигвинцев В.М. — выполнение математического моделирования. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, 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 финансовой поддержки.

Поступила: 18.05.2026 / Принята к печати: 01.07.2026 / Опубликовано: 14.08.2026

Nina V. Zaitseva, Natalya A. Nikonoshina, Oleg V. Dolgikh, Inga N. Alikina, Olga A. Kazakova, Vladimir M. Chigvintsev

Polymorphism of the *VEGFA* (rs2010963) gene and low-dose exposure to airborne nickel as modification factors of programmed cell death in the Far North residents

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

ABSTRACT

Introduction. Special relevance should be assigned to investigating a phenomenon of programmed cell death in working age population in the Far North exposed to airborne metals and sub-Arctic climate, with gene polymorphism taken into account.

Materials and methods. We examined adult participants (aged 21–59 years) who lived on territories with subarctic and continental type of climate with different levels of exposure to airborne nickel ($n=525$). Nickel levels were identified in blood using inductively coupled plasma mass spectrometry; cell death indicators *AnnexinV-FITC*⁺*7AAD*⁺ and *AnnexinV-FITC*⁺*7AAD*⁺ — were established with flow cytometry; vascular endothelial growth factor *VEGF*, immune enzyme assay; IgE to nickel, allersorbent tests; *VEGFA* (rs2010963) gene polymorphism, real-time PCR.

Results. The immune profile in adults living in the Far North under low-dose exposure to airborne nickel ($1.36 \cdot 10^{-3}$ mg/(kg · day); 0.12 average daily MPC) and with resulting nickel in blood (0.0123 ± 0.0015 µg/cm³) was characterized with excess levels of *AnnexinV-FITC*⁺*7AAD*⁺ ($R^2=0.404-0.503$; $p=0.029-0.042$) and

IgE to nickel ($R^2=0.613$; $p=0.001$). However, exposure to airborne nickel in sub-Arctic climate leads to relative risk $RR=1.19$ ($1.03-1.36$); $p=0.005$ for apoptosis inhibition per the level of AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻ ($R^2 = 0.723-0.786$; $p=0.001-0.016$). This risk is associated with the minor C-allele and CC-genotype of the VEGFA (rs2010963) ($OR=1.91$ ($1.03-3.55$)- 2.93 ($1.31-6.57$)).

Limitations. The reference group samples are limited; the results should be verified in future research

Conclusion. Exposure to airborne nickel in the average daily dose of $1.36 \cdot 10^{-3}$ mg/(kg · day), combined with the minor C-allele and CC-genotype of the VEGFA (rs2010963) induces changes in indices of cell death and the immune profile in adults in the Far North (declining AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻ levels, growing levels of VEGF and IgE to nickel). These genetic and immunological indices can be recommended as key ones in pre-nosologic diagnostics and disease prevention in the far North population.

Keywords: nickel; Far North; apoptosis; VEGF; immune profile; gene polymorphism

Compliance with ethical standards. The study was accomplished in conformity with ethical standards stipulated by the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (Meeting Report No. 4 dated April 20, 2025). All participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Zaitseva N.V., Nikonoshina N.A., Dolgikh O.V., Alikina I.N., Kazakova O.A., Chigvintsev V.M. Polymorphism of the VEGFA (rs2010963) gene and low-dose exposure to airborne nickel as modification factors of programmed cell death in the Far North residents. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2026; 105(7): 793–799. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-7-793-799> <https://elibrary.ru/mcywyi> (In Russ.)

For correspondence: Natalia A. Nikonoshina, e-mail: nat08.11@yandex.ru

Contributions: Zaitseva N.V. – study concept and design; Nikonoshina N.A. – data collection and analysis, writing the text; Dolgikh O.V. – study concept and design, editing the text; Alikina I.N., Kazakova O.A. – immunogenetic studies; Chigvintsev V.M. – mathematical modeling. 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: May 18, 2026 / Accepted: July 1, 2026 / Published: August 14, 2026

Введение

Динамичное развитие цветной металлургии приводит к загрязнению атмосферного воздуха высокотоксичными тяжёлыми металлами и их соединениями, что значительно повышает риск развития различных нарушений здоровья населения промышленных центров независимо от климато-географических особенностей территорий их размещения. Никель, один из наиболее распространённых тяжёлых металлов, загрязняющих окружающую среду, обладает мутагенными, канцерогенными и иммуноотропными, в том числе сенсибилизирующими свойствами [1, 2].

Совокупность экзогенных химических и климатогеографических факторов промышленных центров Крайнего Севера определяет специфику адаптационных реакций организма, когда изменения иммунной регуляции могут затрагивать апоптоз – процесс запрограммированной клеточной гибели, играющий важную роль в обновлении тканей и поддержании тканевого гомеостаза [3, 4]. Дисрегуляция программируемой клеточной гибели может быть напрямую связана не только с повышением риска канцерогенеза или аутоиммунных процессов, но и с ускорением физиологического старения организма [5, 6]. При этом полиморфные варианты кандидатных генов регуляции клеточной пролиферации и дифференциации могут характеризовать наследственную предрасположенность к модификации иммунного профиля и повышенному риску нарушений апоптоза [7, 8]. Так, полиморфные варианты гена фактора роста эндотелия сосудов VEGFA (rs2010963), ключевого фактора васкуло- и ангиогенеза, также могут лежать в основе генетически детерминированного дисбаланса клеточной пролиферации и гибели [9].

Таким образом, изучение особенностей иммунного профиля и запрограммированной клеточной гибели, ассоциированных с экспозицией никелем и полиморфными вариантами гена VEGFA (rs2010963), является актуальным направлением в аспекте обоснования комплекса генетических и иммунологических маркёров, обуславливающих формирование особенностей дозозологической модификации апоптоза при сочетанном воздействии химических и климатических факторов.

Цель работы – изучить особенности модификации запрограммированной клеточной гибели у населения трудоспособного возраста территорий Крайнего Севера в условиях низкоуровневой аэрогенной экспозиции тяжёлыми металлами и полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) (на примере никеля).

Материалы и методы

Проведено клинко-лабораторное обследование взрослого трудоспособного населения (возраст от 21 года до 59 лет), проживающего на территориях с субарктическим и континентальными типами климата при различных уровнях аэрогенного воздействия никеля. Группа наблюдения 1 – 255 человек, проживающих в крупном промышленном центре с субарктическим типом климата. Группа сравнения 1 – 90 человек, проживающих в относительно чистом районе с субарктическим климатом. Группа наблюдения 2 – 86 человек, проживающих в крупном промышленном центре с континентальным типом климата. Группа сравнения 2 – 94 человека, проживающих в относительно чистом районе с континентальным типом климата. Выборки сопоставимы по полу, возрасту, этническому составу, социальному статусу.

Расчёт среднесуточных доз никеля при ингаляционном поступлении для взрослого населения выполнен по данным баз стационарных и передвижных источников выбросов, сформированных в рамках реализации Федерального проекта «Чистый воздух» и национального проекта «Экология»¹.

Уровень контаминации крови никелем определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе Agilent 7500cx (Agilent Technologies Inc., США). Регистрацию запрограммированной клеточной гибели лимфоцитов Annexin V-FITC⁺7AAD⁻-клетки и Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-клетки проводили методом проточной цитометрии на приборе FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Уровень продукции фактора роста эндотелия сосудов VEGF определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на приборе BioTek ELx808 (BioTek Instruments Inc., США). Количественное определение маркёра специфической гиперсенсибилизации IgE к никелю проводили посредством аллергосорбентного тестирования с ферментной меткой на приборе Sunrise Tecan (Tecan Austria GmbH, Австрия).

Идентификация полиморфных вариантов – однонуклеотидной замены G(-634)C гена фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A VEGFA (rs2010963) – выполнена с использованием соответствующей тест-системы (ЗАО «Синтол», Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе CFX96 Real Time System C1000 Thermal Cycler (BioRAD, Сингапур).

¹ П 2.1.10.3968–23 «Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания».

Таблица 1 / Table 1

Показатели иммунного профиля и клеточной гибели у взрослых в условиях низкодозовой аэрогенной экспозиции никелем
Indices of immune profile and programmed cell death in adults under low-dose aerogenic nickel exposure

Показатель Parameter	Референтный интервал Reference range	Субарктический климат Subarctic climate			Континентальный климат Conti-nental climate		
		Группа наблюдения 1 Observation group 1 <i>n</i> = 245	Группа сравнения 1 Comparison group 1 <i>n</i> = 90	<i>p</i> 1	Группа наблюдения 2 Observation group 2 <i>n</i> = 86	Группа сравнения 2 Comparison group 2 <i>n</i> = 94	<i>p</i> 2
AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁻ -клетки, % AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁻ -cells, %	1.5–2.5	0.961 ± 0.125*	0.656 ± 0.789*	0.048	2.103 ± 0.275	1.277 ± 0.201	0.016
AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁺ -клетки, % AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁺ -cells, %	7–11	8.11 ± 0.97	5.54 ± 0.65	0.029	9.29 ± 0.74	7.41 ± 0.55	0.042
IgE к никелю. МЕ/см ³ IgG to nickel. IU/cm ³	0–1.55	0.137 ± 0.009	0.074 ± 0.007	0.001	0.123 ± 0.017	0.081 ± 0.009	0.040
VEGF. пг/см ³ VEGF. pg/cm ³	10–700	396.90 ± 17.66	279.82 ± 22.13	0.001	323.45 ± 31.96	238.60 ± 25.76	0.024

Примечание. Уровень значимости различий при сравнении: *p*1 – группы наблюдения 1 и группы сравнения 1; *p*2 – группы наблюдения 2 и группы сравнения 2; * – различия с референтным уровнем достоверны (*p* < 0,05).

Note: *p*1 – the level of significance of differences when comparing observation group 1 and comparison group 1; *p*2 – the level of significance of differences when comparing observation group 2 and comparison group 2; * – differences with the reference level are significant (*p* < 0.05).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов математической статистики и реализована в программах Microsoft Office Excel 2010, Statistica 10.0 (StatSoft, США). Статистическая обработка генетических данных реализована с расчётом параметров мультипликативной и общей моделей наследования: частот аллелей и генотипов, отношения шансов OR и их доверительных интервалов CI, критерия χ^2 , а также относительного риска RR в программе Microsoft Office Excel 2010. Анализ результатов молекулярно-генетического анализа проведён с расчётом параметров мультипликативной и общей моделей наследования в Microsoft Office Excel 2010.

Многофакторное моделирование выполнено на основе методов линейного регрессионного анализа. В качестве предикторов использованы значения факторов и их бинарные комбинации; зависимыми переменными выступили показатели запрограммированной клеточной гибели (Annexin V-FITC⁺7AAD⁻-клетки и Annexin V-FITC⁺7AAD⁺), уровень продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также маркер специфической гиперсенситизации IgE к никелю. Общий вид регрессионного уравнения представлен формулой (1):

$$y = b_0 + b_1 C_N + b_2 G_{C/C} + b_3 G_{G/C} + b_4 K_S + b_5 C_N G_{C/C} + b_6 C_N G_{G/C} + b_7 C_N K_S, (1)$$

где *y* – зависимая переменная (Annexin V-FITC⁺7AAD⁻-клетки, Annexin V-FITC⁺7AAD, VEGF, IgE к никелю); *C_N* – концентрация никеля в крови, мкг/л; *G_{C/C}*, *G_{G/C}* – индикаторы однонуклеотидной замены G(–634)C гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGFA* (rs2010963), принимают значения 1 при наличии или 0 при отсутствии; *K_S* – индикатор климатической зоны, принимает значения 1 для субарктической или 0 для континентальной зоны); *b*₀–*b*₇ – параметры регрессионной модели.

Результаты

По результатам гигиенической оценки качества атмосферного воздуха сравниваемых территорий среднесуточная доза аэрогенной экспозиции никелем взрослого населения промышленного центра с субарктическим типом климата составила $1,36 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день) (0,12 ПДК_{с.с.}), тогда как для взрослого населения промышленного центра с континентальным типом климата данный показатель составил $9,58 \cdot 10^{-4}$ мг/(кг · день) (0,085 ПДК_{с.с.})².

² 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».

По результатам химико-аналитического исследования биосред концентрация никеля в крови взрослых лиц трудоспособного возраста (от 21 года до 59 лет), проживающих в промышленном центре Крайнего Севера, – $0,0123 \pm 0,0015$ мкг/см³ (группа наблюдения 1), в 3,8 раза превышает концентрацию у обследованных на соответствующей условно чистой территории – $0,0032 \pm 0,0007$ мкг/см³ (*p* = 0,001), а также референтный уровень $0–0,01$ мкг/см³ (*p* = 0,001–0,025). Содержание данного металла в крови взрослого населения промышленного центра на территории средней широты (группа наблюдения 2) составило $0,00822 \pm 0,001$ мкг/см³, что также в 2,5 раза превышает уровень в соответствующей группе сравнения – $0,0033 \pm 0,0006$ мкг/см³ (*p* = 0,001). При этом уровень контаминации крови никелем в группе наблюдения 1 повышен в 1,5 раза по отношению к группе наблюдения 2 (*p* = 0,019).

Иммунный профиль 63,5% обследованных взрослых в группе наблюдения 1 и 59,8% в группе наблюдения 2 отличается достоверным повышением содержания циркулирующих клеток в стадии инициации апоптоза (AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻), ассоциированным с повышением контаминации крови никелем, по отношению к соответствующим группам сравнения, что указывает на признаки активации запрограммированной клеточной гибели в условиях низкодозового воздействия никеля (*p* = 0,016–0,048) (табл. 1, 2).

При этом содержание AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻-клеток у взрослых в условиях аэрогенной экспозиции никелем в среднесуточной дозе $1,36 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день) и субарктического климатического режима (группа наблюдения 1) в 2,2 раза снижено по отношению к аналогичной выборке в условиях внешнесредового воздействия данного химического фактора на уровне $9,58 \cdot 10^{-4}$ мг/(кг · день) и континентального климата (группа наблюдения 2) (*p* = 0,001). Относительное содержание клеток на ранней стадии апоптоза у взрослых в промышленном центре (группа наблюдения 1) и на условно чистой территории Крайнего Севера (группа сравнения 1) достоверно снижено относительно референтного уровня (1,5–2,5%) (*p* = 0,013–0,035) в 1,6 и в 2,3 раза соответственно.

Содержание Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-клеток как маркера позднего апоптоза и некроза у взрослого населения в условиях аэрогенной экспозиции никелем в условиях субарктического и континентального типов климата (группы наблюдения 1 и 2) достоверно повышено по отношению к аналогичным выборкам на условно чистых территориях (группы сравнения 1 и 2) (*p* = 0,029–0,042). Содержание Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-клеток у взрослых в условиях аэрогенной экспозиции никелем в среднесуточной дозе $1,36 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день) на Крайнем Севере снижено по отношению к лицам, проживающим

Таблица 2 / Table 2

Параметры моделей зависимости показателей иммунного профиля от контаминации крови никелем

Parameters of the immune profile parameters dependence models on blood contamination with nickel

Климат Climate	Лабораторный показатель Laboratory indicator	Направление изменения показателя The direction of the indicator change	Характеристика модели Characteristics of the model				
			параметры регрессионной модели parameters of regression model		критерий Фишера Fisher's criterion	уровень достоверности различий confidence level of differences between samples	коэффициент детерминации coefficient of determination
			b_0	b_1	F	p	R^2
Крайний Север, субарктический климат The Far North, subarctic climate	Annexin V-FITC ⁺ 7AAD ⁻ -клетки AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁻ -cells	Повышение Imcrease	-0.137	195.05	103.21	0.001	0.786
	Annexin V-FITC ⁺ 7AAD ⁺ -клетки AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁺ -cells	Повышение Imcrease	0.004	12.61	346.27	0.001	0.503
	IgE к никелю IgG to nickel	Повышение Imcrease	0.014	32.65	2809.33	0.001	0.613
	VEGF	Повышение Imcrease	-1.971	14.523	37.83	0.004	0.547
Территория средней широты, континентальный климат The middle latitude territory, continental climate	Annexin V-FITC ⁺ 7AAD ⁻ -клетки AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁻ -cells	Повышение Imcrease	0.580	133.62	98.62	0.001	0.723
	Annexin V-FITC ⁺ 7AAD ⁺ -клетки AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁺ -cells	Повышение Imcrease	0.032	6.98	213.26	0.001	0.404
	IgE к никелю IgG to nickel	Повышение Imcrease	0.056	12.62	344.27	0.001	0.482
	VEGF	Повышение Imcrease	-3.362	56.51	22.08	0.000	0.172

в условиях континентального климата, при среднесуточной дозе, формируемой аэрогенной экспозицией никелем на уровне $9,58 \cdot 10^{-4}$ мг/(кг · день) ($p = 0,034$).

Уровень продукции IgE к никелю у обследованных в промышленных центрах с субарктическим и резко континентальным климатом (группы наблюдения 1 и 2) достоверно превышает данный показатель у взрослых на аналогичных условно чистых территориях (группы сравнения 1 и 2) ($p = 0,001-0,04$). В то же время уровень специфической гаптенной сенсибилизации у взрослых в условиях аэрогенной экспозиции никелем в среднесуточной дозе $1,36 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день) на Крайнем Севере (группа наблюдения 1) и при его внешнесредовом воздействии на уровне $9,58 \cdot 10^{-4}$ мг/(кг · день) на территории средней широты (группа наблюдения 2) является сопоставимым ($p = 0,467$).

Концентрация фактора роста эндотелия сосудов VEGF у обследованных в промышленном центре на Крайнем Севере (группа наблюдения 1), а также у взрослых на урбанизированной территории средней широты (группа наблюдения 2), соответственно у 52,4 и 45,7% обследованных, достоверно повышена по отношению к аналогичным группам на условно чистых территориях (группы сравнения 1 и 2) ($p = 0,001-0,04$). Содержание VEGF в сыворотке крови обследованных в группе наблюдения 1 достоверно превышает его значение в группе наблюдения 2 ($p = 0,043$).

По результатам сравнительной оценки особенностей генетического профиля обследованных взрослых, проживающих на территории с субарктическим климатом в условиях низкоуровневой аэрогенной экспозиции никелем (группа наблюдения 1), отмечено достоверное повышение часто-

Таблица 3 / Table 3

Распределение частот аллелей и генотипов гена фактора роста эндотелия сосудов VEGFA (rs2010963)

Distribution of allele frequencies and genotypes of the vascular endothelial growth factor VEGFA (rs2010963) gene

Группа Group	Генотип / аллель Genotype / allele	Частота аллелей в сравниваемых группах Allele frequencies in groups being compared	Частота генотипов в сравниваемых группах Genotype frequencies in groups being compared	χ^2	p	Отношение шансов и 95%-й доверительный интервал Odds ratio and its 95% confidence interval OR (95% CI)
Группа наблюдения 1 / Группа сравнения 1 [Крайний Север] Observation group 1 / Comparison group 1 [the Far North]	GG	55.2	69.2	3.91	0.048	0.55 (0.25–1.21)
	GC	32.3	28.2	3.91	0.048	1.21 (0.54–2.75)
	CC	12.5	2.6	3.91	0.048	5.43 (1.08–43.27)
	G	71.4	83.3	4.22	0.039	0.50 (0.25–0.98)
	C	28.6	16.7	4.22	0.039	2.01 (1.02–3.93)
Группа наблюдения 2 / Группа сравнения 2 [территория средней широты] Observation group 2 / Comparison group 2 [the middle latitude territory]	GG	63.8	37.5	7.85	0.005	2.93 (1.31–6.57)
	GC	30.4	57.5	7.85	0.005	0.32 (0.14–0.73)
	CC	5.8	5.0	7.85	0.005	1.17 (0.20–6.69)
	G	79.0	66.3	4.30	0.038	1.91 (1.03–3.55)
	C	21.0	33.8	4.30	0.038	0.52 (0.28–0.97)

ты вариантных С-аллели и СС-генотипа гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGFA* (rs2010963) ($p = 0,039–0,048$) по отношению к частотности полиморфизма данного гена в выборке на соответствующей условно чистой территории (группа сравнения 1) (табл. 3).

Сравнительная оценка особенностей полиморфизма гена эндотелиального фактора роста позволила установить достоверно повышенную частоту вариантных С-аллели и СС-генотипа гена *VEGFA* (rs2010963) у взрослых в условиях низкоуровневой аэрогенной экспозиции никелем и субарктического климата (группа наблюдения 1) по отношению к взрослым, проживающим в промышленном центре на территории средней широты (группа наблюдения 2). Таким образом, возникает риск формирования нарушений, сопряжённых с компетенцией данного гена, ассоциированных с негативной модификацией клеточной гибели и ангиогенеза ($p = 0,041$).

Анализ множественных регрессионных моделей системы причинно-следственных связей позволил установить, что экстремальные субарктические условия, независимо от генетической детерминации и контаминации крови никелем, формируют более выраженный дисбаланс иммунорегуляторных показателей (высокий уровень продукции VEGF и угнетение клеточной гибели Annexin V-FITC⁺7AAD⁻ и Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-лимфоциты) по сравнению с условиями континентального климата. Показано, что контаминация крови никелем в диапазоне концентраций 0,006–0,033 мкг/см³ приводила к угнетению продукции VEGF и избыточной активации клеточной гибели в рамках процессов раннего (Annexin V-FITC⁺7AAD⁻) и позднего (Annexin V-FITC⁺7AAD⁺) апоптоза у носителей СС- и GC-генотипов гена *VEGFA* (rs2010963) как в условиях субарктического, так и континентального климата. Построенные многофакторные модели позволили выявить достоверную множественную линейную зависимость клеточной гибели (по критериям апоптоза Annexin V-FITC⁺7AAD⁻, некроза Annexin V-FITC⁺7AAD⁺ и фактора роста VEGF) от концентрации никеля в крови, которая демонстрирует развитие дисбаланса иммунорегуляторных показателей независимо от климатического и генетического фона. Наиболее выраженные проявления негативного сценария формирования апоптотических фенотипов (максимальное содержание Annexin V-FITC⁺7AAD⁻, Annexin V-FITC⁺7AAD⁺, минимальные уровни продукции VEGF) наблюдаются в условиях субарктического климата и контаминации биосред никелем у обладателей мутантной С-аллели гена *VEGFA* (rs2010963).

Обсуждение

Ранее проведёнными исследованиями подтверждается важнейшая роль в защитно-адаптивных реакциях организма иммунной системы, определяющей интегральную реактивность при воздействии стрессорных факторов различной природы [10]. Результаты многочисленных исследований иммунного профиля как коренного, так и пришлого населения Крайнего Севера, в том числе вахтовых рабочих, указывают на признаки дезадаптивной функциональной перестройки клеточного иммунитета и модулирования запрограммированной клеточной гибели в особых климатогеографических условиях данной территории [11].

Так, по результатам настоящего исследования установлено, что низкодозовая аэрогенная экспозиция никелем на уровне $9,58 \cdot 10^{-4} - 1,36 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день) обуславливает повышение содержания апоптотических иммуноцитов на ранней (AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻) и поздней (AnnexinV-FITC⁺7AAD⁺) стадиях клеточной гибели у взрослого населения трудоспособного возраста ($p = 0,016–0,048$), что соотносится с результатами исследований на выборках детского населения различных климатических зон и рабочих промышленных предприятий [12, 13]. При этом особенности модификации запрограммированной клеточной

гибели при аэрогенной экспозиции никелем у взрослого населения промышленно развитых территорий остаются малоизученными.

По мнению авторов [14, 15], в условиях холодного климата отмечается значительное угнетение запрограммированной клеточной гибели, что коррелируется с результатами настоящего исследования, когда у обследованных взрослых в промышленном центре и на условно чистой территории с субарктическим климатом по отношению к соответствующим группам в средних широтах показано достоверное снижение апоптоза по критерию экспрессии AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻, что указывает на вероятное преобладание угнетения апоптоза, сопряжённого с воздействием холодного фактора, которое частично отменяется низкоуровневой экспозицией никелем.

В ряде проведённых ранее исследований отмечено, что VEGF является активным митогеном и ингибитором запрограммированной клеточной гибели эндотелиальных и некоторых опухолевых клеток, обеспечивающим их выживание и пролиферацию [16]. По данным Wang J.C. и соавт., никель и его соединения, в том числе хлорид никеля, способствует повышению уровня продукции VEGF [17].

Полиморфизм гена данного сосудистого фактора *VEGFA* (rs2010963) представляет собой замену С>G в 5'-нетранслируемой области (5'-UTR) данного гена, регулирующей уровень его экспрессии. Вариантная С-аллель ассоциируется с повышением экспрессии гена и, следовательно, с повышением риска ингибирования апоптоза, тогда как G-аллель дикого типа – с угнетением экспрессии белка и повышением риска избыточной клеточной гибели [18]. Полиморфные варианты данного гена могут отражать генетически детерминированные изменения иммунного профиля и запрограммированной клеточной гибели в модифицированных условиях среды. Авторами [19, 20] изучены изменения иммунорегуляторных показателей, ассоциированные с полиморфными вариантами гена *VEGFA* (rs2010963) у работающих на промышленных предприятиях, тогда у населения промышленных центров, не занятого в производстве, аналогичные генетически детерминированные изменения иммунного профиля остаются малоизученными.

Следовательно, результаты настоящего исследования верифицируют и уточняют установленную связь между экспозицией химических факторами среды обитания и изменений в иммунной системе (апоптотическая дисрегуляция) на фоне полиморфизма гена эндотелиального фактора роста *VEGFA* (rs2010963) у взрослого населения территорий, различающихся климатическими условиями и экспозицией тяжёлыми металлами (на примере никеля).

Заключение

Установлено, что низкоуровневая аэрогенная экспозиция никелем ($0,12$ ПДК_{с.с.}) создаёт нагрузку на уровне $1,36 \cdot 10^{-3}$ мг/(кг · день), которая в условиях экстремального климата Крайнего Севера формирует избыточную ($0,0123 \pm 0,0015$ мкг/см³) контаминацию крови взрослых трудоспособного возраста (от 21 года до 59 лет) никелем, концентрация которого достоверно превышает верхнюю границу референтного диапазона ($0–0,01$ мкг/см³), значения в группах сравнения и в группе наблюдения 2 (континентальный климатический режим) ($p = 0,001–0,019$). Показано, что аэрогенная экспозиция никелем и условия холодного климата на фоне изменённого полиморфизма ключевого для апоптоза и ангиогенеза гена эндотелиального фактора роста *VEGFA* (rs2010963) (С-аллель и СС-генотип) модифицируют запрограммированную клеточную гибель и сопряжённые с ней иммунорегуляторные процессы ($OR = 1,91 (1,03–3,55) - 2,93 (1,31–6,57); RR = 1,19 (1,03–1,36); p = 0,005–0,038$). Результаты многофакторного моделирования позволили выявить достоверные множественные линейные зависимости влияния на клеточную гибель (по критериям апоптоза Annexin V-FITC⁺7AAD⁻, некроза Annexin

V-FITC+7AAD⁺ и фактора роста VEGF) климата и контаминации крови никелем для различных модификаций полиморфизма гена *VEGFA* (rs2010963).

Таким образом, условия низкоуровневой аэрогенной экспозиции никелем, сопряжённые с минорной С-аллелью и СС-генотипом гена *VEGFA* (rs2010963), формируют негативные изменения апоптотического профиля (снижение AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻, повышение VEGF и IgE к никелю) у взрослых трудоспособного возраста, проживающих

в условиях субарктического климата на Крайнем Севере. Рекомендуется использовать показатели иммуногенетического статуса AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻, VEGF и IgE к никель, С-аллель и СС-генотип гена *VEGFA* (rs2010963) в качестве высокочувствительных молекулярно-генетических и иммунологических донозологических маркёров для задач диагностики и профилактики нарушений процессов клеточной гибели в условиях воздействия химических факторов для населения территорий с особым климатическим режимом.

Литература

(п.п. 1–6, 9, 17, 18 см. References)

7. Дянова 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): 1721–6. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-12-1721-1726> <https://elibrary.ru/ptnnbg>
 8. Антонцева Е.В., Дегтярева А.О., Корболина Е.Е., Дамаров И.С., Меркулова Т.И. Однонуклеотидные замены в геноме человека, влияющие на связывание факторов транскрипции, и их роль в развитии патологии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023; 27(6): 662–75. <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-77> <https://elibrary.ru/jdrpje>
 10. Шашкова Е.Ю., Щёголева Л.С., Филиппова О.Е., Поповская Е.В., Сергеева Т.Б. Адаптивный иммунный ответ у женщин Арктического региона России после COVID-19. *Экология человека*. 2023; (11): 857–63. <https://doi.org/10.17816/humeco624207> <https://elibrary.ru/mfovun>
 11. Троценко А.А. Влияние арктического климата на неспецифическую резистентность жителей Крайнего Севера. *Россия в глобальном мире*. 2016; (9): 211–8. <https://elibrary.ru/ykpljz>
 12. Долгих О.В., Ширинкина А.С., Зайцева Н.В. Особенности иммунного и генетического профиля у детей, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ассоциированными с контаминацией биосред никелем и медью. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2025; 69(1): 77–82. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2025-69-1-77-82> <https://elibrary.ru/ftunau>
 13. Крючкова Е.Н., Антошина Л.И., Сухова А.В., Преображенская Е.А. Влияние факторов гальванического производства на иммунореактивность организма работающих. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(9): 959–63. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-959-963> <https://elibrary.ru/casyft>
 14. Ставинская О.А. Апоптоз моноцитов в условиях общего охлаждения у лиц с фоновым моноцитозом. *Вестник Уральского медицинского академической науки*. 2019; 16(2): 202–8. <https://elibrary.ru/bmyzyb>
 15. Шаравьева И.Л., Гейн С.В. Влияние различных видов стресса на апоптоз CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов в условиях блокады опиатных рецепторов *in vivo*. *Российский иммунологический журнал*. 2021; 24(2): 203–8. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1012-IOD> <https://elibrary.ru/tkofgh>
 16. Самойленко Е.С., Колесникова Н.В., Баклай В.И., Майданникова Е.Ю., Омельченко Е.В. Полиморфизм генов *VEGF* при осложненном инфекционным эндокардите. *Инфекция и иммунитет*. 2022; 12(5): 938–46. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-VGP-1877> <https://elibrary.ru/kntffn>
 19. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Летюшев А.Н., Челакова Ю.А. Особенности полиморфизма гена *VEGFa* G634C и экспрессии рецептора васкулоэндотелиального фактора роста (CD304⁺) как факторов риска нарушений ангиогенеза у работающих в условиях воздействия редкоземельных элементов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2024; 64(7): 447–52. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-7-447-452> <https://elibrary.ru/kbrbf>
 20. Жукова А.Г., Казичкая А.С., Ядыкина Т.К., Панев Н.И. Полиморфизм генов *HIF-1A* (*rs11549465*) и *VEGFA* (*rs2010963*) и иммунный статус шахтёров с пылевой патологией лёгких. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(7): 683–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-683-687> <https://elibrary.ru/wsumfn>

- ekologiya*. 2024; 64(7): 447–52. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-7-447-452> <https://elibrary.ru/kbrbfff> (in Russian)
20. Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Panev N.I. Polymorphism of *HIF-1A* (*rs11549465*) and *VEGFA* (*rs2010963*) genes and the immune status

in the dust lung pathology miners working at the coal enterprises in the south of Kuzbass. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(7): 683–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-683-687> <https://elibrary.ru/wsumfn> (in Russian)

Сведения об авторах

Зайцева Пина Владимировна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: znv@fcrisk.ru

Никоношина Наталья Алексеевна, науч. сотр. лаб. иммунологии и аллергологии ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: nat08.11@yandex.ru

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

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

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

Чигвинцев Владимир Михайлович, канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. ситуационного моделирования и экспертно-аналитических методов управления ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: cvm@fcrisk.ru

About the authors

Nina V. Zaitseva, DSc (Medicine), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145> E-mail: znv@fcrisk.ru

Natalya A. Nikonoshina, researcher, Laboratory of immunology and allergology, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7271-9477> E-mail: nat08.11@yandex.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

Inga N. Alikhina, researcher, Laboratory of cell 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: alikhina.in@mail.ru

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

Vladimir M. Chigvinsev, PhD, senior researcher, Laboratory of situational modeling and expert analytical management methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895> E-mail: cvm@fcrisk.ru