



Зайцева Н.В., Кольдибекова Ю.В., Землянова М.А.

Особенности патогенетических механизмов развития негативных эффектов у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов: количественная оценка причинно-следственных связей

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Аэрогенное воздействие металлов, поступающих в организм из промышленных выбросов, является ведущим фактором формирования ассоциированной неинфекционной заболеваемости у детей. Цифровизация причинно-следственных связей с верификацией факта экспозиции на основе биомаркёров экспозиции и негативных эффектов повышает точность гигиенических оценок и эффективность профилактических мер.

Цель исследования — выявление особенностей патогенеза развития негативных эффектов у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов на основе количественной оценки причинно-следственных связей (на примере оксидов марганца, меди, никеля, хрома и алюминия).

Материалы и методы. На основе углублённых медицинских обследований 2055 детей Красноярского края и Иркутской области (период 2016–2025 гг.) проведено каскадное регрессионное моделирование по детерминированной цепочке от внешней аэрогенной экспозиции до развития ассоциированных с ней патологий.

Результаты. Установлен вклад ингаляционного пути в формирование повышенных концентраций металлов в биосредах ($R^2 = 0,23–0,7$), реализующийся на фоне сопутствующего поступления токсикантов другими путями. Определены реперные концентрации биомаркёров экспозиции (мг/дм^3): в крови — хрома (0,0011), марганца (0,011), никеля (0,002) и меди (0,912), в моче — алюминия (0,0032). Обоснован профиль донозологических биомаркёров негативных эффектов: оксидативный стресс (рост гидроперекисей липидов и малонового диальдегида), митохондриальный апоптоз (экспрессия белка Bax), дисбаланс клеточного (повышение лимфоцитов CD16^+56^+ и CD19^+) и гуморального иммунитета (специфические к металлам иммуноглобулины), локальная эозинофилия. Выявлена дифференциация траекторий патогенеза у девочек и мальчиков.

Ограничения исследования. Ретроспективный анализ данных, диапазон уровней экспозиции, фокус на возрастной группе 4–7 лет, ингаляционный путь поступления металлов без учёта алиментарного и перкутанного путей.

Заключение. Количественные параметры причинно-следственных связей служат доказательной базой для верификации условий возникновения неинфекционных болезней при аэрогенном воздействии металлов. Учёт выявленных особенностей патогенеза и половых различий позволяет повысить эффективность программ профилактики для детей в условиях аэрогенного воздействия металлов.

Ключевые слова: металлы; аэрогенное воздействие; биомаркёры экспозиции; биомаркёры негативных эффектов; причинно-следственные связи; патогенетические механизмы

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует заключения комитета по биомедицинской этике.

Для цитирования: Зайцева Н.В., Кольдибекова Ю.В., Землянова М.А. Особенности патогенетических механизмов развития негативных эффектов у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов: количественная оценка причинно-следственных связей. *Гигиена и санитария*. 2026; 105(9): 1011–1019. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-9-1011-1019> <https://elibrary.ru/esklrx>

Для корреспонденции: Кольдибекова Юлия Вячеславовна, e-mail: koldibekova@fcrisk.ru

Вклад авторов: Зайцева Н.В. — дизайн исследования, Кольдибекова Ю.В. — сбор и анализ литературных данных, написание текста; Землянова М.А. — редактирование. 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: 27.07.2026 / Поступила после доработки: 19.08.2026 / Принята к печати: 15.09.2026 / Опубликовано: 20.10.2026

Nina V. Zaitseva, Yuliya V. Koldibekova, Marina A. Zemlyanova

Pathogenetic pathways of adverse health effects in children exposed to airborne metals: quantification of cause-effect relations

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

ABSTRACT

Introduction. Aerogenic exposure to metals coming from industrial emissions is a leading factor in the formation of associated non-infectious morbidity in children. Digitalization of cause-and-effect relationships with verification of the fact of exposure based on biomarkers of exposure and adverse effects increases the accuracy of hygienic assessments and the effectiveness of preventive measures.

The aim of this study was to identify peculiarities of pathogenetic pathways responsible for adverse health effects in children exposed to airborne metals based on quantification of cause-effect relations (exemplified by manganese, copper, nickel, chromium, and aluminum oxides).

Materials and methods. Based on in-depth medical studies of two thousand fifty five children in the Krasnoyarsk Territory and Irkutsk Region, for 2016–2025, cascade regression modeling was carried out along a deterministic chain from external aerogenic exposure to the development of associated diseases.

Results. The contribution of the inhalation route to the formation of increased concentrations of metals in biological media ($R^2 = 0.23–0.70$), which occurs against the background of the concomitant intake of toxicants through other routes, has been established. Reference concentrations of exposure biomarkers (mg/dm^3) were determined in the blood: chromium (0.0011), manganese (0.011), nickel (0.002) and copper (0.912), in the urine: aluminum (0.0032). The profile of prenosological biomarkers of adverse effects is substantiated: oxidative stress (increase in lipid hydroperoxides and malondialdehyde), mitochondrial apoptosis (expression of the Bax protein), imbalance of cellular (increase in CD16^+56^+ and CD19^+ lymphocytes) and humoral immunity (metal-specific immunoglobulins), local eosinophilia. Differentiation of pathogenesis trajectories in girls and boys was revealed.

Limitations. Retrospective data analysis, range of exposure levels, focus on the age group of 4–7 years, inhalation route of entry of metals without taking into account the nutritional and percutaneous routes.

Conclusion. Quantitative parameters of cause-and-effect relationships serve as an evidence base for verifying the conditions for the occurrence of non-infectious diseases under aerogenic exposure to metals. Taking into account the identified features of pathogenesis and gender differences makes it possible to increase the effectiveness of prevention programs for children under conditions of aerogenic exposure to metals.

Keywords: metals; airborne exposure; biomarkers of exposure; biomarkers of adverse effects; cause-effect relations; pathogenetic pathways

Compliance with ethical standards. The study did not require approved by an ethics committee.

For citation: Zaitseva N.V., Koldibekova Yu.V., Zemlyanova M.A. Pathogenetic pathways of adverse health effects in children exposed to airborne metals: quantification of cause-effect relations. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2026; 105(9): 1011–1019. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-9-1011-1019> <https://elibrary.ru/esklrx> (In Russ.)

For correspondence: Yuliya V. Koldibekova, e-mail: koldibekova@fcrisk.ru

Contributions: Zaitseva N.V. — study design; Koldibekova Yu.V. — Data collection and literature analysis, wiring the text; Zemlyanova M.A. — 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 27, 2026 / Revised: August 19, 2026 / Accepted: September 15, 2026 / Published: October 20, 2026

Введение

Аэрогенное воздействие химических веществ, содержащихся в промышленных выбросах, является ведущим фактором формирования ассоциированной неинфекционной заболеваемости у детей [1, 2]. Минимальная толщина аэрогенного барьера и значительная площадь контакта в лёгочной паренхиме детей обеспечивают мгновенную диффузию газов и мелкодисперсных аэрозолей в альвеолярной зоне респираторного тракта [3]. Интенсивная транслокация поллютантов в системный кровоток в обход первичного метаболизма в печени определяет по сравнению с пероральным поступлением специфику токсикокинетики и обуславливает высокие пиковые концентрации веществ в биологических средах [4].

Особую опасность представляют металлургические и алюминиевые выбросы токсичных металлов (например, марганца, хрома, никеля, меди и алюминия). Исследования подтверждают достоверную связь между экспозицией оксидами металлов и многими респираторными, неврологическими и эндокринными нарушениями [5, 6]. Современный гигиенический анализ требует цифровизации причинно-следственных связей для точной верификации аэрогенной экспозиции и её негативных эффектов. В мировой практике биомаркерами экспозиции традиционно служат концентрации химических веществ в биологических средах (прежде всего в цельной крови и моче [7, 8]) — показателем, недостаточно адаптированные для детей 4–7 лет. При этом реперные уровни и ассоциированные с ними негативные эффекты практически не определены. Данная возрастная группа наиболее уязвима из-за высокой минутной вентиляции лёгких на единицу массы тела и незрелости биологических барьеров. При этом важным аспектом является анализ половых различий в детской популяции, предопределяющих разную степень восприимчивости к токсикантам [9].

Цель настоящего исследования — выявление особенностей патогенетических механизмов развития негативных эффектов у детей в условиях аэрогенного воздействия металлов (на примере оксидов марганца, меди, никеля, хрома и алюминия) на основе количественной оценки причинно-следственных связей.

Оцифрованные причинно-следственные связи необходимы для выявления этиологии неинфекционных болезней при аэрогенном воздействии химических веществ. Полученные результаты востребованы в санитарно-эпидемиологических оценках для предотвращения вредного влияния на человека химического фактора среды обитания. Выявление особенностей патогенеза позволяет повысить адресность индивидуальной и групповой профилактики с учётом половых различий.

Материалы и методы

Применён метод каскадного моделирования для количественного описания детерминированной цепочки: «концентрация металла в атмосферном воздухе — ингаляционная доза — концентрация в биосреде — донозологическое

отклонение или состоявшаяся патология». Транзиторный переход экспозиции из внешней среды в организм рассчитан поэтапно. На первом этапе выполнен расчёт экспозиционной дозы в соответствии с Руководством по оценке риска¹ для количественной характеристики аэрогенной нагрузки на организм детей. Второй этап предусматривал оцифровку зависимостей «экспозиционная доза — концентрация вещества в биосреде (кровь, моча)» для математического доказательства связи и обоснования биомаркёров экспозиции. На третьем этапе фокус исследования смещён в сторону верификации негативных эффектов на повышенное содержание биомаркёров экспозиции в биосредах путём анализа донозологических отклонений биохимических, иммунологических показателей от физиологической нормы и вероятность развития клинических форм болезней (в соответствии с МКБ-10). Построенные модели «биомаркёр экспозиции — биомаркёр негативного эффекта» замкнули сквозную детерминированную цепочку и позволили количественно установить реперные уровни металлов в биосредах, инициирующие развитие негативных эффектов у детей. За реперную концентрацию принимали расчётный уровень металла в крови или моче, соответствующий верхней 95%-й доверительной границе модели отношения шансов (OR), равного 1, при котором отклонение маркёра эффекта от нормы в группе наблюдения относительно группы сравнения статистически значимо ($p \leq 0,05$)^{1,2}.

Для выявления и количественного анализа причинно-следственных связей использована деперсонифицированная база данных, включающая индивидуальные результаты углублённых медицинских обследований³ 2055 детей в возрасте 4–7 лет (период 2016–2025 гг.). Формирование базы данных осуществлялось на основе результатов сплошного поперечного обследования детей, посещающих дошкольные образовательные организации (детские сады) исследуемых территорий. В анализируемые группы вошли дети, проживающие в зонах высокой аэрогенной нагрузки оксидами приоритетных металлов вследствие влияния выбросов крупных промышленных предприятий на пяти репрезентативных территориях Красноярского края и Иркутской области. Структура исследуемых групп представлена в табл. 1.

¹ Р 2.1.10.3968–23.2.1.10. Состояние здоровья населения в связи с состоянием окружающей среды и условиями проживания населения. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 06.09.2023 г.). М.: Роспотребнадзор, 2023. 302 с.

² МР 2.1.10.0062–12. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей: Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. 36 с.

³ Исследования выполнены профильными специалистами, научными сотрудниками ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Таблица 1 / Table 1

Структура исследуемых групп

Structure of the study groups

Территория Region	Группа детей Group of children	Объём выборки, абс. Sample volume, abs	Мальчики, абс. Boys, abs	Девочки, абс. Girls, abs	Производство, выбросы которого формируют аэрогенную экспозицию Industry responsible for airborne exposure
Красноярский край Krasnoyarsky kray	Группа наблюдения 1 Observation 1	312	146	166	Алюминиевое и топливно-энергетическое Aluminum and fuel and energy production
	Группа сравнения 1 Reference group 1	142	79	63	Территория вне зоны аэрогенного воздействия выбросов указанных промышленных объектов Area out of aerogenic impact of emissions of mentioned enterprises
	Группа наблюдения 2 Observation group 2	371	185	186	Медно-никелевое Copper and nickel production
	Группа сравнения 2 Reference group 2	157	82	75	Территория вне зоны аэрогенного воздействия выбросов указанных промышленных объектов Area out of aerogenic impact of emissions of mentioned enterprises
	Группа наблюдения 3 Observation group 3	464	252	212	Металлургического глинозёма Alumina metallurgy
	Группа сравнения 3 Reference group 3	48	22	26	Территория вне зоны аэрогенного воздействия выбросов указанных промышленных объектов Area out of aerogenic impact of emissions of mentioned enterprises
Иркутская область Irkutsk region	Группа наблюдения 4 Observation group 4	214	112	102	Алюминиевое и деревообрабатывающее Aluminum production and wood processing
	Группа наблюдения 5 Observation group 5	225	134	91	Алюминиевое Aluminum production
	Группа сравнения 4 Reference group 4	122	58	64	Территория вне зоны аэрогенного воздействия выбросов указанных промышленных объектов Area out of aerogenic impact of emissions of mentioned enterprises
Всего Total		2055	1070	985	Территория вне зоны аэрогенного воздействия выбросов указанных промышленных объектов Area out of aerogenic impact of emissions of mentioned enterprises

Медицинские осмотры проводились в рамках углублённого мониторинга здоровья детского населения. Из выборки целенаправленно исключали детей, находившихся в момент обследования в остром периоде инфекционных или соматических болезней. Сбор биологического материала (кровь, моча) выполняли в утренние часы натощак в условиях медицинских кабинетов детских садов квалифицированным медицинским персоналом.

Сформированный массив включал сопряжённые индивидуальные значения дозы металлов, концентрации меди, никеля, хрома и марганца в крови, алюминия в моче, а также патогенетически связанные с экспозицией значения лабораторных показателей и диагнозы (по МКБ-10). Использование ранее полученных материалов не требовало специального заключения этического комитета. Статистический анализ и математическое моделирование выполнены с помощью линейных и логистических регрессионных моделей. Их адекватность и информативность оценивали по критерию Фишера (F) и коэффициента детерминации (R^2) при $p \leq 0,05$. Для исключения случайных корреляций в моделирование включали только лабораторные показатели и нозологические формы, имеющие статистически достоверные различия с группой сравнения.

Результаты

Установлена прямая дозозависимая связь между уровнем аэрогенной экспозиции металлов и их концентрациями в крови и моче (табл. 2).

Марганец и хром в крови значимы во всех пяти группах наблюдения. Аэрогенная экспозиция объясняет от 23 до 70% их общей вариативности ($R^2 = 0,23-0,42$ для марганца, $R^2 = 0,4-0,7$ для хрома). Во всех моделях зафиксирован стабильный эндогенный фон ($0,008 \leq b_0 \leq 0,01$ мг/дм³

для марганца; $0,0007 \leq b_0 \leq 0,0011$ мг/дм³ для хрома), сопоставимый с группами сравнения. В группах наблюдения 1 и 5 содержание марганца в крови носит пологий характер ($b_1 = 63,7$ и $b_1 = 25$ 123,75 соответственно), тогда как в группе наблюдения 2 зафиксирована высокая чувствительность популяции к воздействию данного металла ($b_1 = 1314,38$). По хрому максимальный угловой коэффициент отмечен также в группе наблюдения 2. Свободные члены уравнений отражают стабильный фоновый уровень металлов (мг/дм³) во всех группах: $0,89 \leq b_0 \leq 0,95$ для меди в крови; $b_0 = 0,0008$ мг/дм³ для никеля; $0,0007 \leq b_0 \leq 0,011$ для хрома; $0,008 \leq b_0 \leq 0,01$ мг/дм³ для марганца; $0,0022 \leq b_0 \leq 0,0028$ для алюминия в моче. Содержание данных металлов в биосредах отражает специфику промышленного профиля территорий. Связь «доза – уровень в крови» для никеля верифицирована только в группе наблюдения 2 ($b_1 = 25,35$; $R^2 = 0,64$; $p = 0,0001$), для меди – в группах наблюдения 1 и 2 ($901,24 \leq b_1 \leq 252,32$; $R^2 = 0,32-0,55$; $p = 0,002-0,04$). Информативность алюминия как маркера почечной экскреции аэрогенной дозы подтверждена для четырёх групп наблюдения: 1, 3, 4, 5 ($5,76 \leq b_1 \leq 19,15$; $R^2 = 0,37-0,7$; $p = 0,0001-0,004$). Пример зависимости содержания алюминия в моче от его уровня в атмосферном воздухе представлен на рис. 1.

Установлены реперные уровни биомаркеров экспозиции (близкие к нижним границам референтных значений⁴): в крови – хрома ($0,0011$ мг/дм³), марганца ($0,011$ мг/дм³), никеля ($0,002$ мг/дм³) и меди ($0,912$ мг/дм³), в моче – алюминия ($0,0032$ мг/дм³).

Анализ связей между концентрацией металлов в биосредах и изменениями лабораторных показателей позволил

¹ Клиническое руководство по лабораторным тестам. Под ред. Норберта У. Тица. М.: ЮНИМЕД-пресс, 2013. 960 с.

Таблица 2 / Table 2

Параметры моделей зависимости содержания металлов в биосредах от аэрогенной экспозиции
Parameters of models of the relationship between metals contents in biological media and levels of airborne exposure

Обследуемая группа Study group	Вещество в атмосферном воздухе Airborne chemicals	Среднегодовая концентрация в атмосферном воздухе, мг/дм³ Average annual concentration in ambient air, mg/dm³	Доза, мг/(кг·сут) Dose, mg/(kg·day)	Биомаркёр экспозиции Exposure biomarker	Среднегрупповая концентрация металла в биосреде, мг/дм³ Average-group metal concentration in biological media, mg/dm³	Характеристика модели Model characteristics				Критерий статистической значимости Significance criterion $p \leq 0.05$
						Параметры модели Model parameters		Коэффициент детерминации Determination coefficient R^2	Критерий Фишера Fisher's test $F \geq 3.65$	
						$b_0 \pm m$	$b_1 \pm m$			
ГН 1 OG 1	Марганца оксид Manganese oxide	0.000046 ± 0.000011	0.000062 ± 0.000015	Марганец в крови Manganese in blood	0.015 ± 0.001	0.010 ± 0.002	63.70 ± 11.11	0.35	59.64	0.030
ГН 1 RG 1		0.0000078 ± 0.000002	0.000007 ± 0.000002		0.011 ± 0.001	0.010 ± 0.002	63.70 ± 11.11	0.35	59.64	0.030
ГН 2 OG 2		0.000002 ± 0.000010	0.0000027 ± 0.000001		0.013 ± 0.001	0.010 ± 0.002	1314.38 ± 29.43	0.40	8.80	0.0001
ГН 2 RG 2		0.000001 ± 0.000010	0.0000012 ± 0.000001		0.011 ± 0.0002	0.010 ± 0.002	1314.38 ± 29.43	0.40	8.80	0.0001
ГН 3 OG 3		0.000012 ± 0.000002	0.000016 ± 0.000002		0.012 ± 0.001	0.010 ± 0.003	211.50 ± 23.45	0.32	22.45	0.008
ГН 3 RG 3	Медь оксид Copper oxide	0.000006 ± 0.000001	0.0000081 ± 0.000002	Медь в крови Copper in blood	0.010 ± 0.002	0.010 ± 0.003	211.50 ± 23.45	0.32	22.45	0.008
ГН 4 OG 4		0.000023 ± 0.00001	0.00003 ± 0.00001		0.012 ± 0.001	0.008 ± 0.002	164.49 ± 39.35	0.23	12.87	0.0001
ГН 5 OG 5		0.000036 ± 0.000011	0.000049 ± 0.000011		0.014 ± 0.001	0.009 ± 0.002	123.75 ± 27.11	0.42	10.54	0.0001
ГН 4, 5 RG 4, 5		0.000011 ± 0.00001	0.00001 ± 0.000002		0.008 ± 0.002	0.009 ± 0.002	123.75 ± 27.11	0.42	10.54	0.0001
ГН 1 OG 1		0.00006 ± 0.000015	0.00008 ± 0.000012		0.929 ± 0.025	0.89 ± 0.28	901.24 ± 70.41	0.32	42.16	0.040
ГН 1 RG 1	0.000011 ± 0.000004	0.000013 ± 0.000002	0.853 ± 0.025	0.89 ± 0.28	901.24 ± 70.41	0.32	42.16	0.040		
ГН 2 OG 2	0.000031 ± 0.00002	0.000042 ± 0.000010	1.032 ± 0.034	0.95 ± 0.15	252.32 ± 35.60	0.55	27.99	0.002		
ГН 2 RG 2	0.000012 ± 0.000003	0.000016 ± 0.000005	0.951 ± 0.022	0.95 ± 0.15	252.32 ± 35.60	0.55	27.99	0.002		
ГН 1 OG 1	Никеля оксид Nickel oxide	0.0003 ± 0.00005	0.00041 ± 0.000010	Никель в крови Nickel in blood	0.0098 ± 0.002	0.0008 ± 0.0001	25.36 ± 5.06	0.64	29.87	0.0001
ГН 1 RG 1		0.00001 ± 0.000002	0.000014 ± 0.0001		0.001 ± 0.0001	0.0008 ± 0.0001	25.36 ± 5.06	0.64	29.87	0.0001

Продолжение Таблицы 2 на стр. 1015 / Continuation of Table 2 on page 1015

Продолжение Таблицы 2. Начало на стр. 1014 / Continuation of Table 2. Start on page 1014

Обследуемая группа Study group	Вещество в атмосферном воздухе Airborne chemicals	Среднегодовая концентрация в атмосферном воздухе, мг/дм³ Average annual concentration in ambient air, mg/dm³	Доза, мг/(кг·сут) Dose, mg/(kg·day)	Биомаркёр экспозиции Exposure biomarker	Среднегрупповая концентрация металла в биосреде, мг/дм³ Average-group metal concentration in biological media, mg/dm³	Характеристика модели Model characteristics				Критерий статистической значимости Significance criterion $p \leq 0.05$
						Параметры модели Model parameters		Коэффициент детерминации Determination coefficient R^2	Критерий Фишера Fisher's test $F \geq 3.65$	
						$b_0 \pm m$	$b_1 \pm m$			
ГН 1 OG 1	Хрома (VI) оксид Chromium (VI) oxide	0.00002 ± 0.000003	0.000027 ± 0.0000002	Хром в крови Chromium in blood	0.008 ± 0.001	0.0010 ± 0.00001	259.99 ± 101.69	0.46	62.77	0.0001
ГС 1 RG 1		0.000012 ± 0.000002	0.000016 ± 0.0000004		0.0011 ± 0.0002	0.0010 ± 0.00001	259.99 ± 101.69	0.46	62.77	0.0001
ГН 2 OG 2		0.00000074 ± 0.0000002	0.000001 ± 0.0000002		0.004 ± 0.001	0.0011 ± 0.0001	662.74 ± 98.2	0.40	18.19	0.0001
ГС 2 RG 2		0.00000037 ± 0.00000011	0.0000005 ± 0.0000001		0.0011 ± 0.0001	0.0011 ± 0.0001	662.74 ± 98.2	0.40	18.19	0.0001
ГН 3 OG 3		0.000023 ± 0.000002	0.000031 ± 0.0000005		0.006 ± 0.0002	0.0007 ± 0.0002	161.87 ± 42.50	0.62	260.15	0.0001
ГС 3 RG 3		0.00001 ± 0.000003	0.0000014 ± 0.0000003		0.0012 ± 0.0004	0.0007 ± 0.0002	161.87 ± 42.50	0.62	260.15	0.0001
ГН 4 OG 4		0.00002 ± 0.000003	0.000027 ± 0.000002		0.0038 ± 0.0003	0.0010 ± 0.0002	105.44 ± 55.4	0.49	28.32	0.0001
ГН 5 OG 5		0.00002 ± 0.000003	0.000027 ± 0.000002		0.0056 ± 0.0041	0.0010 ± 0.0003	102.00 ± 21.6	0.70	188.77	0.0001
ГС 4, 5 RG 4, 5		0.000010 ± 0.000002	0.000014 ± 0.0000003		0.0010 ± 0.0004	0.0010 ± 0.0003	102.00 ± 21.6	0.70	188.77	0.0001
ГН 1 OG 1	Диалюминий триоксид Dialuminum trioxide	0.00053 ± 0.00004	0.0007 ± 0.00012	Алюминий в моче Aluminum in urine	0.007 ± 0.002	0.0022 ± 0.0006	5.76 ± 1.42	0.37	25.34	0.0001
ГС 1 RG 1		0.00022 ± 0.00001	0.00029 ± 0.00007		0.003 ± 0.0009	0.0022 ± 0.0006	5.76 ± 1.42	0.37	25.34	0.0001
ГН 3 OG 3		0.0026 ± 0.00035	0.0035 ± 0.0010		0.019 ± 0.003	0.0028 ± 0.0007	4.57 ± 1.21	0.40	22.17	0.004
ГС 3 RG 3		0.00059 ± 0.00014	0.00080 ± 0.00012		0.003 ± 0.0008	0.0028 ± 0.0007	4.57 ± 1.21	0.40	22.17	0.004
ГН 4 OG 4		0.00063 ± 0.00012	0.00085 ± 0.00015		0.019 ± 0.003	0.0022 ± 0.0008	19.15 ± 3.36	0.56	29.35	0.0001
ГН 5 OG 5		0.00062 ± 0.00012	0.00084 ± 0.00015		0.012 ± 0.002	0.0023 ± 0.0005	12.45 ± 2.13	0.49	22.41	0.0001
ГС 4, 5 RG 4, 5		0.00011 ± 0.00002	0.00014 ± 0.00003		0.0031 ± 0.0009	0.0023 ± 0.0005	12.45 ± 2.13	0.49	22.41	0.0001

Примечание. ГН – группа наблюдения; ГС – группа сравнения.
Note: OG – observation group; RG – reference group.

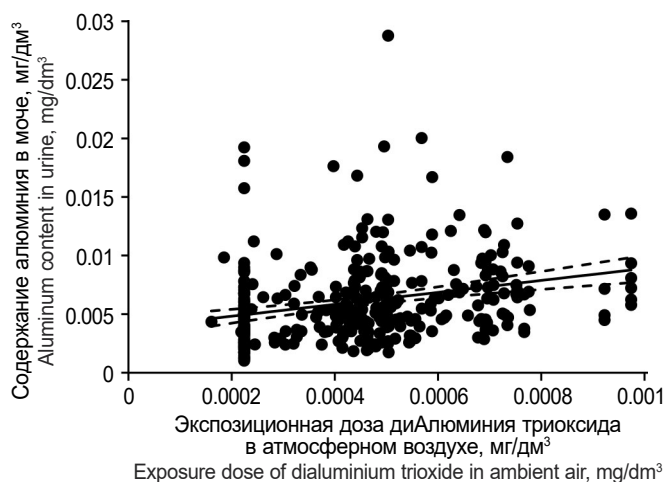


Рис. 1. Пример модели зависимости содержания алюминия в моче детей группы наблюдения 1 от экспозиционной дозы диалюминия триоксида в атмосферном воздухе.

Fig. 1. An example of a model of the dependence of the aluminum content in the urine in children of observation group 1 on the concentration of dialuminum trioxide in the ambient air.

обосновать профиль донозологических биомаркёров негативных эффектов. Комплекс содержит показатели оксидативного стресса (рост гидроперекисей липидов и малонового диальдегида), маркёры митохондриального апоптоза (индуцируемая экспрессия белка Вах), параметры дисбаланса клеточного (повышение лимфоцитов CD16⁺56⁺ и CD19⁺) и гуморального иммунитета (специфические к металлам иммуноглобулины), показатели состояния барьерных тканей (повышение эозинофилов и индекса эозинофилии) (табл. 3).

Развитие нарушений представляет собой последовательный каскад реакций, начинающихся на молекулярно-клеточном уровне. Универсальными процессами являются инициация липопероксидации под влиянием марганца, меди, хрома в крови и алюминия в моче ($R^2 = 0,28-0,86$; $0,65 \leq b_1 \leq 330,76$; $p = 0,0001-0,003$) и запуск митохондриального пути апоптоза при действии марганца и хрома в крови ($R^2 = 0,66-0,73$; $281,6 \leq b_1 \leq 472,77$; $p = 0,0001$). Данные молекулярные сдвиги служат триггером системной перестройки иммунологической резистентности.

Повышенные концентрации марганца, никеля, хрома и алюминия вызывают субпопуляционный дисбаланс лимфоцитов ($R^2 = 0,31-0,91$; $22,69 \leq b_1 \leq 167,16$; $p = 0,0001-0,002$) и гиперпродукцию специфических иммуноглобулинов ($R^2 = 0,28-0,73$; $12,06 \leq b_1 \leq 342,34$; $p = 0,0001-0,012$). На уровне барьерных тканей избыток марганца и никеля в крови, алюминия в моче манифестирует локальной эозинофильной инфильтрацией слизистых оболочек ($R^2 = 0,37-0,84$; $14,23 \leq b_1 \leq 207,01$; $p = 0,0001$). Выявлена половая специфика механизмов повреждения. У девочек патологический каскад преимущественно смещён в сторону системного иммунного ответа и нейроэндокринных нарушений. Установлено, что повышенный уровень хрома в крови вызывает угнетение тиреоидного статуса через снижение свободного T4 ($R^2 = 0,26-0,55$; $58,2 \leq b_1 \leq 311,39$; $p = 0,0001-0,002$), что ассоциировано с развитием эндокринных расстройств ($R^2 = 0,67-0,7$; $144,77 \leq b_1 \leq 399,85$; $p = 0,0001-0,001$). Нейротропный вектор марганца, меди, никеля, алюминия реализуется по центральному регуляторному типу, вовлекая серотонинергическую трансмиссию ($R^2 = 0,3-0,73$; $7,86 \leq b_1 \leq 153,43$; $p = 0,0001-0,036$) и гиперкортизолемию ($R^2 = 0,66-0,7$; $3,88 \leq b_1 \leq 55,98$; $p = 0,0001$). Манифестация процесса проявляется в виде расстройств вегетативной нервной системы ($R^2 = 0,39-0,7$; $77,02 \leq b_1 \leq 301,21$; $p = 0,0001-0,0002$).

Дисбаланс нейроэндокринной регуляции при повышенной концентрации алюминия в моче и хрома в крови усугубляет патологический вектор со стороны костной системы, что сопровождается поражением опорно-двигательного аппарата в форме деформирующих дорсопатий ($R^2 = 0,54-0,63$; $22,36 \leq b_1 \leq 187,1$; $p = 0,0001$) и вальгусной деформации ($R^2 = 0,63$; $b_1 = 190,37$; $p = 0,0001$). Дополнительно у девочек медь и хром индуцируют угнетение эритропоэза со снижением общего числа эритроцитов и их среднего объёма, цветного показателя крови ($R^2 = 0,76-0,95$; $8,13 \leq b_1 \leq 837,57$; $p = 0,0001$).

У мальчиков детерминированный отклик реализуется через истощение антиоксидантной защиты, интенсификацию перекисного окисления липидов и клеточный цитолиз. Под влиянием хрома, марганца и алюминия фиксируется повышение гидроперекисей липидов ($R^2 = 0,36-0,68$; $9,75 \leq b_1 \leq 273,81$; $p = 0,0001$) на фоне резкого снижения АОА плазмы ($R^2 = 0,36-0,94$; $79,96 \leq b_1 \leq 103,19$; $p = 0,0001$). Этот дисбаланс инициирует повреждение нейронов, что подтверждается ростом НСЕ ($R^2 = 0,61$; $b_1 = 183,01$; $p = 0,0001$) (рис. 2).

Данный процесс приводит к развитию когнитивно-речевых расстройств и нарастанию темповых задержек развития речи и языка ($R^2 = 0,46-0,58$; $41,75 \leq b_1 \leq 265,6$; $p = 0,0001$) (рис. 3). Одновременно фиксируется раннее поражение барьерных тканей, что проявляется дестабилизацией тучных клеток кожи с манифестацией atopического дерматита при повышенном уровне хрома в крови ($R^2 = 0,45-0,66$; $0,61 \leq b_1 \leq 205,91$; $p = 0,0001$) и алюминия в моче ($R^2 = 0,47-0,76$; $50,61 \leq b_1 \leq 142,35$; $p = 0,0001$).

Кроме этого, отмечается дисбаланс липидного обмена, что характеризуется снижением ЛПВП ($R^2 = 0,37$; $b_1 = 76,15$; $p = 0,0001$) и ростом триглицеридов ($R^2 = 0,69-0,75$; $96,42 \leq b_1 \leq 290,26$; $p = 0,0001$). Представленный дисбаланс выступает предвестником нарушения обмена липопротеинов ($R^2 = 0,63$; $b_1 = 368,54$; $p = 0,0001$) и жировой дегенерации печени ($R^2 = 0,49$; $b_1 = 51,86$; $p = 0,0001$). На фоне ускоренного истощения антиоксидантной защиты алюминий, марганец напрямую повреждают остеобласты, вызывая дисбаланс остеогенеза, что приводит к формированию сколиоза ($R^2 = 0,61-0,85$; $64,14 \leq b_1 \leq 190,78$; $p = 0,0001$) и плоской стопы ($R^2 = 0,90$; $b_1 = 89,74$; $p = 0,0001$).

Обсуждение

Обнаруженная зависимость концентрации металлов в биосредах от их аэрогенной экспозиции, по всей видимости, отражает фундаментальные закономерности транслокации веществ, в том числе металлов, через аэрогематический барьер путём пассивной диффузии во внутреннюю среду организма [10]. Перенос ионов марганца, хрома, меди и алюминия через мембраны альвеоцитов может реализовываться с помощью специфических транспортных белков [11]. Известно, что алюминий быстро выводится почками, поэтому его уровень в разовой порции мочи с высокой долей вероятности прямо пропорционален общему количеству вещества, попавшему в кровоток [12]. Полученные параметры зависимости подтверждают, что определённая доля повышенной концентрации металлов в биосредах формируется за счёт ингаляционного поступления ($R^2 = 0,23-0,7$). Превышение установленных реперных концентраций металлов в крови и моче, по-видимому, способно инициировать патогенетический каскад реакций со стороны органов-мишеней. Можно предположить, что начальное звено повреждения локализовано на субклеточном уровне: оксидативный стресс и деструкция мембран, вероятно, запускают программируемую клеточную гибель через экспрессию проапоптопического белка Вах ($R^2 = 0,66-0,73$). Такое объяснение согласуется с фундаментальными общебиологическими закономерностями развития донозологических нарушений, описанными в современной литературе [13–17]. Выявленные молекулярные сдвиги, очевидно, детерминируют перестройку иммуно-

Таблица 3 / Table 3

Достоверные модели зависимости отклонения от нормы лабораторных показателей от содержания металлов в биосредах детей, $p \leq 0,05$
Reliable models of the relationship between the deviation of laboratory indicators from metals contents in children's biological media, $p \leq 0.05$

Биомаркёр экспозиции Biomarker of exposure	Пол Sex	Группа наблюдений Observation group	Биомаркёр негативного эффекта Biomarker of adverse effect	Вектор опасности отклонения показателя Vector of hazard deviation of the index	Параметры модели Model parameters				Критерий Фишера Fisher's test $F \geq 3,65$	Сравнительный уровень металлов, мг/дм³ Reference metal level, mg/dm³		
					Характеристика модели Model description		Коэффициент детерминации Determination coefficient R^2	Критерий Фишера Fisher's test $F \geq 3,65$				
					b_0	$\pm m$					b_1	$\pm m$
Марганец в крови Manganese in blood	Д	1	Малоновый диальдегид Malonic dialdehyde	↑	-1.53	0.32	96.55	20.28	0.66	167.56	0.011	
			Vax Vax protein	↑	-4.15	0.87	281.60	59.14	0.73	301.58	0.011	
			Лимфоциты CD16 ⁺ 56 ⁺ , абс. Lymphocytes CD16 ⁺ 56 ⁺ , abs	↑	-4.05	0.85	101.45	21.30	0.36	21.01	0.011	
		2	IgE, специфический к марганцу IgE specific to manganese	↑	-2.45	0.44	49.55	8.92	0.37	44.17	0.011	
	М	4	Гидроперекиси липидов Lipid hydroperoxides	↑	-5.31	0.96	330.76	59.54	0.73	110.48	0.011	
		1	Индекс эозинофилии* Eosinophilic index*	↑	-4.58	0.96	86.75	18.22	0.84	567.79	0.012	
			Специфический к марганцу IgE IgE specific to manganese	↑	-1.48	0.31	63.98	13.44	0.66	411.78	0.011	
		3	Специфический к марганцу IgE IgE specific to manganese	↑	-5.11	0.92	129.97	23.39	0.69	132.36	0.013	
	Д	4	Гидроперекиси липидов Lipid hydroperoxides	↑	-4.85	0.87	245.86	44.25	0.68	35.64	0.011	
		1	Антиоксидантная активность плазмы Antioxidant plasma activity	↓	-0.57	0.12	79.96	16.79	0.94	3509.80	0.011	
		2	Малоновый диальдегид Malonic dialdehyde	↑	-0.34	0.06	0.65	0.12	0.35	11.78	0.912	
			Кортизол Cortisol	↑	-6.79	1.22	3.88	0.70	0.66	118.28	0.992	
Никель в крови Nickel in blood	Д	1	Средний объём эритроцитов Mean corpuscular volume	↓	-10.2	1.83	8.13	1.46	0.76	194.81	0.990	
		2	Лимфоциты CD19 ⁺ , отн. Lymphocytes CD19 ⁺ , rel.	↑	-2.56	0.46	60.15	10.83	0.44	28.95	0.002	
			Специфический к никелю IgE IgE specific to nickel	↑	-2.13	0.38	47.03	8.47	0.70	206.89	0.0028	
			Индекс эозинофилии* Eosinophilia index*	↑	-3.68	0.66	56.36	10.14	0.75	156.52	0.012	
	М		Кортизол Cortisol	↑	-3.01	0.54	55.98	10.08	0.88	431.81	0.010	
		2	Специфический к никелю IgE IgE specific to nickel	↑	-1.71	0.31	12.06	2.17	0.33	6.91	0.002	
		Д	4	Гидроперекиси липидов Lipid hydroperoxides	↑	-2.82	0.51	74.83	13.47	0.51	14.46	0.0011
			1	T4 свободный Free T4	↓	-2.67	0.48	58.20	10.48	0.26	11.60	0.0038
	4		T4 свободный Free T4	↑	-3.85	0.69	311.39	56.05	0.55	31.04	0.0031	
	3		Серотонин Serotonin	↑	-4.96	0.89	153.43	27.62	0.73	285.26	0.0033	
	Хром в крови Chromium in blood	М	5	Цветной показатель Color index	↓	-6.52	1.17	837.57	150.76	0.95	423.38	0.0030
			1	Лимфоциты CD19 ⁺ , абс. Lymphocytes CD19 ⁺ , abs.	↑	-3.43	0.62	88.36	15.90	0.32	12.52	0.0049
			Лимфоциты CD19 ⁺ , отн. Lymphocytes CD19 ⁺ , rel.	↑	-3.69	0.66	167.16	30.09	0.91	728.50	0.0033	
2			Гидроперекиси липидов Lipid hydroperoxides	↑	-2.91	0.52	273.81	49.29	0.67	85.09	0.0011	
Д		1	Триглицериды Triglycerides	↑	-5.68	1.02	290.26	52.25	0.75	355.37	0.0029	
		3	Vax Vax protein	↑	-3.03	0.55	472.77	85.10	0.66	86.29	0.002	
			Специфический к хрому IgE IgE specific to chromium	↑	-4.95	0.89	342.34	61.62	0.58	47.88	0.003	
		5	Нейронспецифическая энзолаза Neuron-specific enolase	↑	-3.09	0.56	183.01	32.94	0.61	87.39	0.003	
Алюминий в моче Aluminum in urine		1	Лимфоциты CD16 ⁺ 56 ⁺ , абс. CD16 ⁺ 56 ⁺ -lymphocytes, abs	↑	-4.44	0.80	148.41	26.71	0.89	344.99	0.0035	
		3	Лимфоциты CD16 ⁺ 56 ⁺ , абс. CD16 ⁺ 56 ⁺ -lymphocytes, abs	↑	-3.00	0.54	22.69	4.08	0.31	19.43	0.0077	
		1	Специфический к алюминию IgG IgG specific to aluminum	↑	-5.05	0.91	204.79	36.86	0.73	392.05	0.0036	
		4	Специфический к алюминию IgG IgG specific to aluminum	↑	-0.80	0.14	54.55	9.82	0.66	95.45	0.0032	
Эозинофилы* Eosinophils*	М	3	Серотонин Serotonin	↑	-3.13	0.56	7.86	1.41	0.30	4.50	0.0078	
		1	Индекс эозинофилии* Eosinophilic index*	↑	-3.86	0.69	207.01	37.26	0.37	37.21	0.0032	
			Малоновый диальдегид Malonic dialdehyde	↑	-0.61	0.11	46.70	8.41	0.27	14.95	0.0035	
			Триглицериды Triglycerides	↑	-3.77	0.68	96.42	17.36	0.69	172.27	0.0039	
	Д		Специфический к алюминию IgG IgG specific to aluminum	↑	-1.34	0.24	96.25	17.33	0.28	43.80	0.0032	
			Антиоксидантная активность Antioxidant activity	↓	-0.14	0.03	103.19	18.57	0.36	105.28	0.0035	
			Холестерин ЛПВП HDL cholesterol	↓	-3.80	0.68	76.15	13.71	0.37	10.54	0.0039	
		4	Гидроперекиси липидов Lipid hydroperoxides	↑	-2.63	0.47	9.75	1.76	0.36	7.34	0.032	
	Эозинофилы* Eosinophils*			↑	-0.57	0.10	14.23	2.56	0.43	117.12	0.0052	

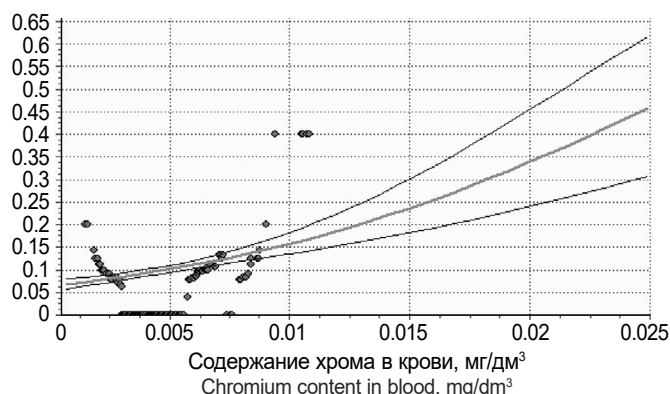


Рис. 2. Пример модели зависимости вероятности повышения нейронспецифической энлазы от содержания хрома в крови мальчиков группы наблюдения 5.

Fig. 2. An example of a model of the dependence of the probability of an increase in neuron-specific enolase on the chromium content in the blood in boys of observation group 5.

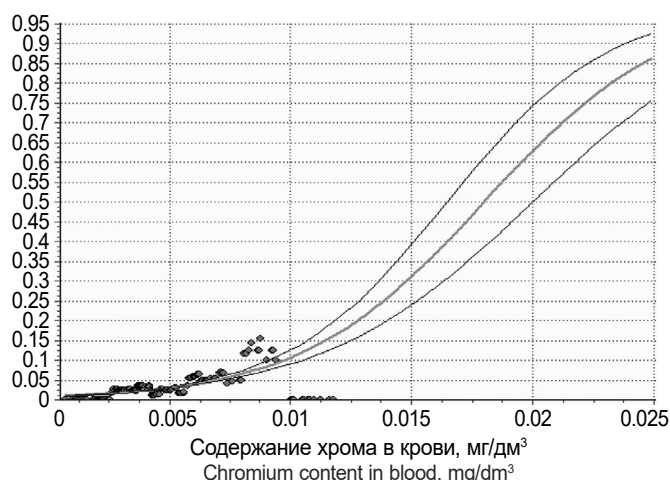


Рис. 3. Пример модели зависимости вероятности развития расстройств речи и языка (МКБ-10: F80.9) от содержания хрома в крови мальчиков группы наблюдения 5.

Fig. 3. An example of a model of the dependence of the probability of developing speech and language disorders (ICD-10: F80.9) on the chromium content in the blood in boys from observation group 5.

логической резистентности детского организма, затрагивающей клеточное, гуморальное звенья и локальные тканевые барьеры [18, 19]. Субпопуляционный дисбаланс лимфоцитов (рост клеток CD16⁺56⁺ и CD19⁺), вероятно, отражает активацию врожденного иммунитета и готовность к гуморальному ответу. Гиперпродукция специфических иммуноглобулинов IgG и IgE ($R^2 = 0,37-0,86$) может свидетельствовать об индуцированной химической сенсибилизации, манифестирующей на уровне гистематических барьеров респираторного тракта в виде местной эозинофильной реакции.

Важным результатом исследования является демонстрация возможной половой дифференциации патогенеза. У девочек вектор негативного отклика, по-видимому, смещен в сторону системного иммунного ответа и дисбаланса нейроэндокринной регуляции. Установленное постепенное угнетение тиреоидного статуса (снижение уровня свободного Т4), сопряженное вовлечение серотонинергической трансмиссии и персистирующего подъема кортизола позволяют предположить их последующую манифестацию в форме расстройств вегетативной нервной системы и нейроэндокринных перестроек. Подобная уязвимость эндокринной оси у лиц женского пола полностью согласуется с концепцией нейроэндокринной восприимчивости к металлам (в том числе к хрому и марганцу), которые способны

выступать в роли металлэстрогенов и, вероятно, прерывать центральные регуляторные сигналы на уровне гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [20]. Вполне допустимо, что вторичным следствием регуляторного сдвига становится усугубление патологии костной системы (дорсопатии и вальгусные деформации) [21]. Зафиксированное только у девочек угнетение эритропоэза (снижение числа эритроцитов, их объема и цветного показателя) может указывать на высокую чувствительность женской гемопоетической системы к действию хрома и меди, усугубляемую физиологически детерминированным эстрогеновым фоном [22].

У мальчиков отклик реализуется, вероятно, в основном через быстрое истощение эндогенной антиоксидантной защиты и манифестацию клеточного цитолиза, что может привести к выраженной деструкции клеточных барьеров и специфическому повреждению органов-мишеней. Свободнорадикальное повреждение нейронов (рост НСЕ) ассоциировано, по всей видимости, с задержкой речевого развития у мальчиков, что может объясняться меньшей стабильностью гематоэнцефалического барьера в препубертатный период и высокой уязвимостью развивающихся структур мозга к действию марганца и алюминия [23]. Деформация липидного обмена (снижение ЛПВП и сопряженный рост триглицеридов), предположительно, выступает предвестником жировой дегенерации печени вследствие возможного блокирования митохондриального β -окисления жирных кислот в гепатоцитах [24]. Прямое повреждающее действие алюминия и марганца на остеобласты на фоне истощенного антиоксидантного пула способно привести к сколиозу и плоской стопе, что, вероятно, связано с более высокими темпами скелетного роста у мальчиков [25].

Ограничения исследования. К основным ограничениям настоящей работы относятся ретроспективный характер исследования и фокус исключительно на детской когорте 4–7 лет, что не позволяет выполнить прямую экстраполяцию выводов на более старшие возрастные группы. Модели учитывали ингаляционный путь поступления металлов. Оценка сопутствующего вклада алиментарного и перкутанного путей требует уточнения в последующих проспективных исследованиях.

Заключение

Результаты каскадного моделирования верифицировали роль ингаляционного пути поступления металлов, при этом биомаркеры экспозиции четко отражают специфику состава выбросов конкретных территорий. Установлены реперные концентрации в крови хрома (0,0011 мг/дм³), марганца (0,011 мг/дм³), никеля (0,002 мг/дм³), меди (0,912 мг/дм³), а в моче — алюминия (0,0032 мг/дм³), превышение которых инициирует развитие негативных эффектов у детей. Обоснован единый профиль донозологических биомаркеров негативных эффектов, включающий показатели оксидативного стресса, митохондриального апоптоза, клеточного и гуморального иммунитета, а также критерии состояния барьерных тканей. Выявлена выраженная дифференциация траекторий патогенеза у девочек и мальчиков. У девочек преобладает дисрегуляторный (нейроэндокринный) сценарий, характеризующийся угнетением тиреоидного статуса и вегетативными расстройствами. У мальчиков реализуется цитотоксический тип повреждения с истощением антиоксидантной защиты, вызывающий когнитивно-речевые расстройства, жировую дегенерацию печени, а также прямое угнетение остеобластов, манифестирующее сколиозом и плоскостопием в период интенсивного скелетного роста. Полученные количественные параметры причинно-следственных связей служат доказательной базой для санитарно-гигиенических оценок с целью предотвращения негативного влияния химического фактора среды обитания на здоровье населения. Установленные особенности патогенеза с учетом половых различий дают возможность существенно повысить адресность и эффективность программ профилактики детей в условиях аэрогенного воздействия металлов.

Литература

(п.п. 3–16, 18–25 см. References)

1. Тихонова И.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пескова Е.В., Игнатова А.М. Гигиеническая оценка аэрогенного воздействия взвешенных веществ на заболеваемость детей болезнями органов дыхания в зоне влияния источников выбросов металлургического производства. *Анализ риска здоровью*. 2020; 3: 61–9. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.3.07> <https://elibrary.ru/anuqda>
2. Кольдибекова Ю.В., Землянова М.А., Горяев Д.В., Четверкина К.В. Показатели заболеваемости детского населения в условиях аэрогенной химической экспозиции: факторы риска и ассоциативные связи. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023; 67(6): 535–42. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-6-535-542> <https://elibrary.ru/nzyiex>
17. Наквасина М.А., Артюхов В.Г., Свекло Л.С. Механизмы гибели лимфоцитов человека, индуцированной УФ-излучением и активными формами кислорода. *Вестник ВГУ. Серия: биология, фармация*. 2023; 1: 61–74. <https://elibrary.ru/ipqjies>

References

1. Tikhonova I.V., Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V., Peskova E.V., Ignatova A.M. Hygienic assessment of aerogenic exposure to particulate matter and its impacts on morbidity with respiratory diseases among children living in a zone influenced by emissions from metallurgic production. *Health Risk Analysis*. 2020; 3: 61–9. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.3.07> <https://elibrary.ru/anuqda> (in Russian)
2. Koldibekova Yu.V., Zemlyanova M.A., Goryaev D.V., Chetverkina K.V. Morbidity rates of the children population under conditions of aerogenic chemical exposure: risk factors and associations. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2023; 67(6): 535–42. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-6-535-542> <https://elibrary.ru/nzyiex> (in Russian)
3. Lv D., Tang H., Zhou L. Impact of air pollution on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2026; 27(12): 5168. <https://doi.org/10.3390/ijms27125168>
4. Chen M., Du R., Zhang T., Li C., Bao W., Xin F., et al. The application of a physiologically based toxicokinetic model in health risk assessment. *Toxics*. 2023; 11(10): 874. <https://doi.org/10.3390/toxics11100874> <https://elibrary.ru/dbvgxn>
5. Rechtman E., Reichenberg A., Invernizzi A., Fleysher L., Rebello V., Oluyemi K., et al. Fetal and postnatal metal metabolism-related changes in brain function are associated with childhood behavioral deficits. *Sci. Adv.* 2026; 12(17): eadz1340. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adz1340> <https://elibrary.ru/ptenld>
6. Genchi G., Carocci A., Lauria G., Sinicropi M.S., Catalano A. Nickel: human health and environmental toxicology. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(3): 679. <https://doi.org/10.3390/ijerph17030679> <https://elibrary.ru/vhfucs>
7. Reale E., Zare Jeddi M., Paini A., Connolly A., Duca R., Cubadda F., et al. Human biomonitoring and toxicokinetics as key building blocks for next generation risk assessment. *Environ. Int.* 2024; 184: 108474. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108474> <https://elibrary.ru/gtchrm>
8. Sharma B.M., Komprdová K., Lörcincová K., Kuta J., Přibylková P., Scheringer M., et al. Human biomonitoring of essential and toxic trace elements (heavy metals and metalloids) in urine of children, teenagers, and young adults from a Central European cohort in the Czech Republic. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2025; 35(5): 730–45. <https://doi.org/10.1038/s41370-024-00724-4> <https://elibrary.ru/acglit>
9. Romano R., Sgrulletti M., Cortesi M., Mantuano G., Moschese V. Environmental determinants of child health: present challenges and future outlook. *Global Pediatrics*. 2026; 17: 100358. <https://doi.org/10.1016/j.gped.2026.100358>
10. Olsen A.K., Li D., Li L. Explore the dosimetric relationship between the intake of chemical contaminants and their occurrence in blood and urine. *Environ. Sci. Technol.* 2023; 57(26): 9526–37. <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c08470> <https://elibrary.ru/wmjllhu>
11. Gonzalez-Villalva A., Rojas-Lemus M., López-Valdez N., Cervantes-Valencia M.E., Guerrero-Palomo G., Casarubias-Tabarez B., et al. Metal pollution in the air and its effects on vulnerable populations: a narrative review. *Int. J. Mol. Sci.* 2026; 27(2): 720. <https://doi.org/10.3390/ijms27020720> <https://elibrary.ru/uypmtpt>
12. Poddalgoda D., Hays S.M., Kirman C., Chander N., Nong A. Derivation of biomonitoring equivalents for aluminium for the interpretation of population-level biomonitoring data. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2021; 122: 104913. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104913> <https://elibrary.ru/fagnlzl>
13. Long C., Su Z., Hu G., Zhang Q., Zhang Y., Chen T., et al. Potential mechanisms of lung injury and repair after hexavalent chromium [Cr(VI)] aerosol whole-body dynamic exposure. *Chemosphere*. 2024; 349: 140918. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.140918> <https://elibrary.ru/lpqfbo>
14. Rahimzadeh M.R., Kazemi S., Amiri R.J., Pirzadeh M., Moghadamnia A.A. Aluminum poisoning with emphasis on its mechanism and treatment of intoxication. *Emerg. Med. Int.* 2022; 1480553. <https://doi.org/10.1155/2022/1480553> <https://elibrary.ru/aqwjye>
15. Wang K., Ning X., Qin C., Wang J., Yan W., Zhou X., et al. Respiratory exposure to copper oxide particles causes multiple organ injuries via oxidative stress in a rat model. *Int. J. Nanomedicine*. 2022; 17: 4481–96. <https://doi.org/10.2147/IJN.S378727> <https://elibrary.ru/jzboaj>
16. Garcia-Caballero C.A., Ordoñez-Librado J.L., De Alba-Ríos A., Montiel-Flores E., Aparicio-Trejo O.E., García-Arroyo F., et al. Mitochondrial ultrastructure, fission proteins, activity, and motor dysfunctions in the innovative Parkinson's disease model induced by manganese inhalation. *Toxics*. 2026; 14(3): 208. <https://doi.org/10.3390/toxics14030208> <https://elibrary.ru/akytvs>
17. Nakvasina M.A., Artyukhov V.G., Sveklo L.S. Mechanisms of human lymphocyte death induced by UV radiation and reactive oxygen species. *Vestnik VGU. Seriya: biologiya, farmatsiya*. 2023; 1: 61–74. <https://elibrary.ru/ipqjies> (in Russian)
18. Shah R., Ibis B., Kashyap M., Boussiotis V.A. The role of ROS in tumor infiltrating immune cells and cancer immunotherapy. *Metabolism*. 2024; 151: 155747. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155747> <https://elibrary.ru/pjgquq>
19. Yu T., Yu Y., Ma Y., Chen G. Inhibition of CREB promotes glucocorticoids action on airway inflammation in pediatric asthma by promoting ferroptosis of eosinophils. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 2023; 51(4): 164–74. <https://doi.org/10.15586/aei.v51i4.873> <https://elibrary.ru/dwkvbi>
20. Mei Y., Liu J., Dong Z., Ke S., Su W., Luo Z., et al. Heavy metals exposure and HPG-axis related hormones in women across the lifespan: an integrative epidemiological and bioinformatic perspective. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2025; 303: 118962. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.118962> <https://elibrary.ru/fopwlu>
21. Rembacz K.P., Sawicka E., Długosz A. Role of estradiol in chromium-induced oxidative stress. *Acta Pol. Pharm.* 2012; 69(6): 1372–9.
22. Huang C.-H., Wang C.-W., Chen H.-C., Tu H.-P., Chen S.-C., Hung C.-H., et al. Gender difference in the associations among heavy metals with red blood cell hemogram. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19(1): 189. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010189> <https://elibrary.ru/igcpib>
23. Mi X., Ye Z.L., Zhang X.J., Chen X.C., Dai X.M. Sex- and age-differences in the expression of critical blood-brain barrier regulators: a physiological context. *Biol. Sex Differ.* 2025; 16(1): 67. <https://doi.org/10.1186/s13293-025-00751-2> <https://elibrary.ru/qjvixf>
24. Yim G., Margetaki K., Romano M.E. Metal mixture exposures and serum lipid levels in childhood: the Rhea mother-child cohort in Greece. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2024; 34: 688–98. <https://doi.org/10.1038/s41370-024-00674-x> <https://elibrary.ru/fbyzyf>
25. Taskozhina G., Batyrova G., Umarova G., Issanguzhina Z., Kereyeva N. The manganese-bone connection: investigating the role of manganese in bone health. *J. Clin. Med.* 2024; 13(16): 4679. <https://doi.org/10.3390/jcm13164679> <https://elibrary.ru/qjgccl>

Сведения об авторах

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

Кольдибекова Юлия Вячеславовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. с выполнением обязанностей зав. лаб. метаболизма и фармакокинетики отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: koldibekova@fcrisk.ru

Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: zem@fcrisk.ru

About the authors

Nina V. Zaitseva, DSc (Medicine), professor, academician of the RAS, scientific director, 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

Yuliya V. Koldibekova, PhD (Biology), senior researcher, head, Laboratory of metabolism and pharmacokinetics, Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques Department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3924-4526> E-mail: koldibekova@fcrisk.ru

Marina A. Zemlyanova, DSc (Medicine), professor, head, Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques Department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613> E-mail: zem@fcrisk.ru