



Читать
онлайн
Read
online

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

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В последнее десятилетие приобретает актуальность вопрос о возможном модифицирующем влиянии экспозиции тяжёлыми металлами на возникновение, прогрессирование и течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди детей дошкольного возраста.

Цель исследования — изучение изменений в иммунном и генетическом профиле у детей, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, связанными с контаминацией биосред никелем и медью.

Материалы и методы. Выполнено обследование 97 детей, проживающих в индустриальном центре Пермского края: группа наблюдения ($n = 45$) — с ССЗ, группа сравнения ($n = 52$) — без патологии сердечно-сосудистой системы. Annexin V и рецепторы CD16⁺CD56⁺ определяли цитофлюорометрическим методом. Содержание специфических иммуноглобулинов класса E (к никелю), G (к меди) исследовали аллергосорбентным методом. Поиск однонуклеотидных полиморфизмов осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. В биосредах детей, имеющих в анамнезе ССЗ, отмечена избыточная концентрация никеля и меди; гиперпродукция IgG к меди в 1,8 раза, IgE к никелю — в 1,5 раза; активация рецепторов CD16⁺CD56⁺ в 1,2–1,6 раза, Annexin V — в 1,5–4,5 раза. Распространённость в выборке детей группы наблюдения С аллеля гена *IL-6 G174C* (относительный риск (ОР) = 1,62; 95% ДИ 1,01–2,59), С аллеля гена *MTHFR C677T* (ОР = 1,39; 95% ДИ 1,07–1,79) повышают ОР формирования патологии в 1,6 и 1,4 раза.

Ограничения исследования: детское население 3–6 лет, для группы наблюдения — зарегистрированные ССЗ.

Заключение. Результаты позволили выдвинуть гипотезу о том, что особенности генетического профиля — С аллель гена *MTHFR C677T rs1801133* формирует относительный риск (ОР = 1,39; 95% ДИ 1,07–1,79) дисбаланса экспрессии серосодержащих аминокислот, участвующих в детоксикации кардиотропных поллютантов (медь, никель), риск нарушения экспрессии конструкта цитокина — аллель С гена *IL-6 G174C rs1800795* (ОР = 1,62; 95% ДИ 1,01–2,59), ассоциированного с ССЗ, что формирует компенсаторную провоспалительную альтерацию (гиперэкспрессия CD16⁺CD56⁺ и Annexin V), лежащую в основе этиопатогенеза ССЗ.

Ключевые слова: патология сердечно-сосудистой системы; ген *MTHFR C677T rs1801133*; ген *IL-6 G174C rs1800795*; никель; медь; кластеры клеточной дифференцировки; Annexin V

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 2 от 17.07.2023). Законные представители всех детей дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: 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>

Для корреспонденции: Ширинкина Алиса Сергеевна, e-mail: shirinkina.ali@yandex.ru

Участие авторов: Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Ширинкина А.С. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, составление списка литературы, статистическая обработка данных; Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Поступила: 18.09.2024 / Принята к печати: 11.12.2024 / Опубликована: 28.02.2025

Oleg V. Dolgikh, Alisa S. Shirinkina, Nina V. Zaitseva

Features of the immune and genetic profile in children suffering from diseases of the cardiovascular system associated with contamination of biological media with nickel and copper

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

ABSTRACT

Introduction. A pressing issue is the possible impact of exposure to heavy metals on the occurrence and progression of cardiovascular diseases (CVD) among the pediatric population.

Purpose. To evaluate the immune and genetic profile in CVD children under environment contamination with nickel and copper.

Materials and methods. Ninety seven children living in the industrial center of the Perm region were examined. Observation group (45 CVD patients), comparison group (52 cases) without CVD. Annexin V and CD16⁺CD56⁺ receptors were determined by cytofluorometry. Content of specific IgE to nickel and IgG to copper was detected by the allergosorbent method. SNP genotyping was performed using real-time PCR.

Results. In the observation group, there was noted an increase in the concentration of nickel and copper; hyperproduction of IgG to copper, IgE to nickel by 1.8 and 1.5 times; activation of CD16⁺CD56⁺ receptors by 1.2–1.6 times and annexin V by 1.5–4.5 times. Prevalence in the observation group of the C allele of the IL-6 *G174C* gene (RR = 1.62; 95% CI = 1.01–2.59) and the C allele of the *MTHFR C677T* gene (RR = 1.39; 95% CI = 1.07–1.79) increase the relative risk of CVD by 1.6 and 1.4 times.

Research limitations. 3–6 years children, in the observation group the presence of CVD.

Conclusion. Allele C of the *MTHFR C677T rs1801133* gene forms a relative risk (RR = 1.39; 95% CI = 1.07–1.79) of imbalance in the expression of sulfur-containing amino acids, impaired expression of allele C of the IL-6 *G174C rs1800795* gene (RR = 1.62; 95% CI = 1.01–2.59), results in overexpression of CD16⁺CD56⁺, Annexin V underlying the etiopathogenesis of CVD diseases.

Keywords: pathology of the cardiovascular system; *MTHFR C677T rs1801133* gene; IL-6 *G174C rs1800795* gene; nickel; copper; clusters of cellular differentiation; Annexin V

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Public Health Risk Management (Protocol No.2 dated July 17, 2023). Parents or guardians of all children signed voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Dolgikh O.V., Shirinkina A.S., Zaitseva N.V. Features of the immune and genetic profile in children suffering from diseases of the cardiovascular system associated with contamination of biological media with nickel and copper. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii / Health Care of the Russian Federation, Russian journal.* 2025; 69(1): 77–82. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2025-69-1-77-82> <https://elibrary.ru/ftunau> (in Russian)

For correspondence: Alisa S. Shirinkina, e-mail: shirinkina.ali@yandex.ru

Contribution of the authors: Dolgikh O.V. — the concept and design of the study, writing a text, editing; Shirinkina A.S. — the collection and processing of the material, writing a text, editing; Zaitseva N.V. — the concept and design of the study, writing a text, editing. All authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Acknowledgment. The study was not sponsored.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interests.

Received: September 18, 2024 / Accepted: December 11, 2024 / Published: February 28, 2025

Введение

Современные научные изыскания не в полной мере освещают вопросы аддитивности компонентов средовой химической нагрузки и условий декомпенсации слабых генетически наследуемых компартов регуляторных систем и обмена организма, лежащих в основе формирования патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) [1]. Второе место среди всех веществ по токсичности занимают тяжёлые металлы, превышение их уровня может привести к возникновению различных заболеваний [2]. Так, повышенные уровни аэрогенной экспозиции никеля и меди, обусловленные деятельностью человека, наиболее часто обнаруживаются вблизи литейных заводов и электростанций [3]. Предприятия металлургического комплекса являются крупнейшими источниками загрязнения атмосферного воздуха. Выбросы металлургических предприятий в окружающую среду оказывают заметное воздействие на здоровье населения промышленно-урбанизированных территорий. Любое металлургическое предприятие, независимо от вида и объёмов вырабатываемой продукции, является крупным источником разнообразных негативных выбросов в атмосферу, водоёмы и почвы [4]. Наибольшую потенциальную опасность для здоровья населения промышленно развитых городов представляют тяжёлые металлы и их соединения, отно-

сящиеся к чрезвычайно опасным и опасным химическим веществам (I и II классы опасности), к ним относятся свинец, ртуть, кадмий, цинк, висмут, кобальт, никель, медь, олово, сурьма, ванадий, марганец, хром, молибден и мышьяк. Токсичность ряда тяжёлых металлов, их участие в биогеохимических процессах и значительное техногенное поступление в атмосферу обусловили ведущее место среди загрязняющих веществ, подлежащих наблюдению и контролю [5].

Никель и медь влияют на уровень артериального давления, конкурентно воздействуют на баланс макро- и микроэлементов, моделируют и формируют особенности нервной и иммунной регуляции состояния сосудов и сердца. Контакт никеля может вызвать различные побочные эффекты на здоровье человека: аллергию, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и заболевания почек, фиброз лёгких, рак лёгких и носа [6]. Избыток меди влияет на прогрессирование ССЗ, включая атеросклероз, инсульт, повреждение миокарда, ишемии и сердечную недостаточность [7].

Изучая распространённость ССЗ в мире, можно отметить, что количество заболевших ежегодно растёт, а возраст пациентов снижается. Болезни ССЗ являются важным фактором, приводящим к смертности и инвалидизации, на них приходится 57% летальных исходов в мире. Из 100 тыс. человек от инфаркта миокарда ежегодно умирают 330 мужчин и 154 женщины [8, 9].

Появление большинства многофакторных заболеваний определяется генетическим полиморфизмом одновременно в ряде кандидатных генов, реализация программы которых ассоциирована с наличием соответствующих неблагоприятных средовых факторов. Так, гены метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR C677T rs1801133* и интерлейкина-6 *IL-6 G174C rs1800795* и их полиморфные варианты ассоциированы не только с формированием патологии ССС, но и с экспрессией метионина, участвующего в процессах детоксикации. Тестирование генетических аллельных маркеров и возможная фенотипическая корректировка их функций в детском возрасте может значительно снизить контингент подверженных таким заболеваниям, как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, инфаркт миокарда, гипертония и др. Ранее выявление людей с высоким риском развития многофакторных заболеваний и их профилактика являются ключевыми задачами в медицинском прогнозировании [10].

В фундаментальных и клинических исследованиях ранее получены данные, что генетические профили обменных и воспалительных иммунных механизмов играют одну из центральных ролей в патогенезе и прогрессировании атеросклероза, тромбоза, инсульта, что требует верификации на различных моделях контингентов, нозологий, сочетаний полиморфности кандидатных генов и условий химической модификации наблюдаемых эффектов.

Цель работы — изучение изменений в иммунном и генетическом профиле у детей, страдающих ССЗ, связанных с контаминацией биосред никелем и медью.

Материалы и методы

Для проведения исследования было отобрано 97 детей (51 девочка и 46 мальчиков) дошкольного возраста (3–6 лет), проживающих в крупном промышленном центре Пермского края. Сформирована группа наблюдения — из 45 детей (23 девочек, 22 мальчиков), страдающих ССЗ (Q24.8 Другие уточнённые врождённые аномалии сердца; Q21.1 Дефект предсердной перегородки). Средний возраст детей с ССЗ был $4,70 \pm 0,12$ года. Дети без патологии ССС составили группу сравнения — 52 ребёнка (28 девочек и 24 мальчиков), средний возраст $4,80 \pm 0,08$ года. Предмет исследования — биологическая среда (кровь). Родители или опекуны подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Исследование утверждено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 2 от 17.07.2023).

Критерии отбора для исследования:

- наличие зарегистрированного диагноза патологии ССС (для группы наблюдения);
- проживание в зоне крупного индустриального района Пермского края не менее 3 лет.

Критерии исключения детей из исследования:

- не подходящие по критериям отбора;
- девиантное поведение, включая психические расстройства.

В крови определяли концентрацию тяжёлых металлов (меди и никеля)¹.

Проведена гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха на исследуемой территории в соответствии с государственными санитарно-эпидемиологическими нормативами².

Относительное содержание субпопуляций определяли с применением флуоресцентно меченных моноклональных антител, связывающихся со специфическими рецепторами CD16⁺CD56⁺, Annexin V. Использовали проточный цитофлуориметр BD FACSCalibur (Becton Dickinson), данные обрабатывали с помощью программы CELLQuestPro.

Содержание специфических иммуноглобулинов (Ig) класса E к никелю и IgG к меди определяли методом аллергосорбентного тестирования. Результаты оценивали на микропланшетном фотометре Sunrise (Tecan).

Геномную ДНК выделяли из венозной крови сорбционным методом. Полиморфизм генов-кандидатов *IL6 G174C (rs1800795)* и *MTHFR C677T (rs1801133)* был определён с помощью полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием флуоресцентных зондов TaqMan на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad).

Анализ частот аллелей и генотипов проводили с применением критерия χ^2 . Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов с риском развития заболеваний использовали уровень значимости и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Рассчитывали среднее арифметическое (*M*) и ошибку среднего (*m*). Для сравнения групп по количественным признакам применяли *t*-критерий Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В биосредах детей с ССЗ отмечена избыточная концентрация химических соединений никеля ($0,006 \pm 0,0016$ мг/дм³; референтный диапазон — 0,00202–0,00225) и меди ($0,9860 \pm 0,0605$ мг/дм³; референтный диапазон — 0,00–0,01). Концентрация оксида никеля в атмосферном воздухе составила 1,23 от предельно допустимой концентрации за среднесуточный период (ПДКсс), оксид меди — 1,18 ПДКсс. В группы наблюдения в атмосферном воздухе не выявлено превышений химических соединений (оксид меди — 0,2 ПДКсс, оксид никеля — 0,3 ПДКсс).

Уровень специфической реактивной сенсибилизации IgE к никелю и IgG к меди превышал значения в группе наблюдения в 1,5 ($p = 0,042$) и 1,8 раза ($p = 0,024$) соответственно (табл. 1). Превышение содержания IgG, специфического к меди, отмечено у 83,3% детей в группе наблюдения относительно нормы.

По результатам сравнительной оценки иммунологических показателей у детей с патологией ССС отмечено значимое повышение маркера раннего клеточного апоптоза Annexin V⁺-клеток в 4,5 раза относительно группы сравнения и Annexin V⁻-клеток (поздний апоптоз) — в 1,5 раза. Частота гиперэкспрессии фосфатидилсерина в группе наблюдения у детей составила 75 и 95,8% соответственно по сравнению с нормой. Фенотип кластеров клеточной дифференцировки (CD16⁺CD56⁺) NK-клеток отличался повышенной экспрессией в 1,2 раза (абсолютное содержание) и в 1,6 раза (относительное содержание) по отношению к группе сравнения.

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».

¹ МУК 4.1.3230–14 «Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой с использованием масс-спектрометра с индуктивно связанной аргоновой плазмой».

Таблица 1. Анализ иммунного профиля детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), проживающих в индустриальном районе**Table 1.** Analysis of the immune profile in children with cardiovascular diseases (CVD) living in an industrial area

Показатель Index	Физиологическая норма Physiological norm	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 45	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 52	<i>p</i>
Специфический IgE к никелю, МЕ/см ³ Specific IgE to nickel, IU/cm ³	0–0,15	0,199 ± 0,025	0,131 ± 0,021	0,042
Специфический IgG к меди, усл. ед. Specific IgE to copper, с.у.	0–0,1	0,281 ± 0,048	0,154 ± 0,027	0,024
Annexin V-FITC+7AAD, %:				
позитивные клетки positive cells	7–11	16,888 ± 1,823	11,008 ± 2,046	0,001
негативные клетки negative cells	1,5–2,5	3,756 ± 0,799	0,828 ± 0,401	0,036
CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты: CD16 ⁺ CD56 ⁺ -lymphocytes:				
10 ⁹ /дм ³ 10 ⁹ /dm ³	0,09–0,59	0,369 ± 0,019	0,311 ± 0,020	0,039
%	5–27	15,000 ± 2,091	9,615 ± 1,527	0,042
Фагоцитоз: Phagocytosis:				
10 ⁹ /дм ³ 10 ⁹ /dm ³	1,0–2,0	1,586 ± 0,249	2,502 ± 0,369	0,044
%	35–60	47,500 ± 2,239	65,100 ± 5,093	0,003
Фагоцитарный индекс Phagocytic index	1,5–2,0	1,824 ± 0,099	2,121 ± 0,101	0,040

Примечание. *p* — достоверность относительно группы сравнения.

Note. *p* — reliability relative to comparison group.

У детей, страдающих ССЗ, установлено значимое ингибирование фагоцитарной активности: выявлено угнетение абсолютного фагоцитоза в 1,5 раза ($p = 0,044$), снижение процента фагоцитоза в 1,3 раза ($p = 0,003$) и фагоцитарного индекса в 1,2 раза ($p = 0,040$).

Сравнительный анализ полиморфизмов кандидатных генов между исследуемыми группами установил значимые различия полиморфности кандидатных генов и их плюс-аллелей С метилентетрагидрофолатредуктазы

(*MTHFR C677T rs1801133*) (ОШ = 2,43; 95% ДИ = 1,06–5,55; $p = 0,03$) и аллеля С интерлейкина-6 (*IL-6 G174C rs1800795*) (ОШ = 3,30; 95% ДИ = 1,07–5,57; $p = 0,02$; **табл. 2**). Распространённость в выборке детей группы наблюдения аллеля С гена *IL-6 G174C rs1800795* (относительный риск (RR) = 1,62; 95% ДИ = 1,01–2,59) и аллеля С гена *MTHFR C677T rs1801133* (RR = 1,39; 95% ДИ = 1,07–1,79) повышает ОР формирования патологии ССС в 1,6 и 1,4 раза соответственно.

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей детей, проживающих в промышленной зоне и страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями**Table 2.** Comparative analysis of the distribution of frequencies of genotypes and alleles of CVD children and living in one territory of the industrial center

Ген Gene	Генотипы/аллели Genotype/allele	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 30	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 20	χ^2	<i>p</i>	ОШ OR	
						абс. abs	95% ДИ 95% CI
<i>IL6 G174C rs1800795</i>	C	0,567	0,350	4,51	0,03	2,43	1,06–5,55
	RR = 1,62 (1,01–2,59)						
	G	0,433	0,650	4,51	0,03	0,41	0,18–0,94
	RR = 0,70 (0,44–1,13)						
	C/C	0,300	0,200	6,39	0,04	1,71	0,45–6,58
	C/G	0,533	0,300	6,39	0,04	2,67	0,81–8,81
	G/G	0,167	0,500	6,39	0,04	0,20	0,05–0,73
<i>MTHFR C677T rs1801133</i>	C	0,846	0,625	5,90	0,02	3,30	1,07–5,57
	RR = 1,39 (1,07–1,79)						
	T	0,154	0,375	5,90	0,02	0,30	0,19–0,99
	RR = 1,25 (0,96–1,62)						
	C/C	0,769	0,500	4,02	0,13	3,33	0,47–6,59
	C/T	0,154	0,250	4,02	0,13	0,55	0,81–8,81
	T/T	0,077	0,250	4,02	0,13	0,25	0,06–0,75

Обсуждение

Результаты наблюдений свидетельствуют о наличии достоверной корреляции между концентрациями загрязняющих веществ (никеля) в объектах окружающей среды и заболеваемостью ишемической болезнью сердца ($p = 0,030$) [11]. Исследование, проведенное в Китае, представило доказательства связи между воздействием никеля и врожденными пороками сердца. На основании 490 контрольных данных и почти 400 случаев учёные смогли прийти к выводу о том, что существует связь между воздействием никеля и развитием врожденных пороков сердца [12]. Одно из предлагаемых объяснений заключается в том, что никель вызывает мутации в митотическом аппарате, провоцируя преждевременную гибель клеток во время развития плода. По итогам Национального обследования здоровья и питания за 2017–2020 гг. отмечается, что, помимо традиционных факторов риска развития ССЗ, воздействие никеля вносило свой вклад в развитие ССЗ [13, 14].

Обсервационные исследования показали связь между повышенными уровнями меди и/или медьсвязывающего белка церулоплазмينا и смертностью от сердечно-сосудистых причин, инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца и инсультом [15]. Более высокие уровни меди были зарегистрированы у пациентов с сердечной недостаточностью [16].

Исследования отмечают положительные корреляции особенностей полиморфизма генов *IL-6* и *MTHFR* с развитием хронических воспалительных процессов, сердечно-сосудистой патологией (врожденные пороки сердца) и нарушением процессов детоксикации [17, 18]. В других исследованиях указывается на то, что дети, живущие в условиях техногенного воздействия тяжёлыми металлами, имеют значительно повышенный уровень маркера $CD16^+CD56^+$ по сравнению с детьми из контрольной группы, в среднем в 1,25–1,58 раза. При увеличении содержания никеля, хрома и меди в крови происходит значительное увеличение экспрессии $CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов, связанное с концентрацией этих металлов в организме ($R^2 = 0,55–0,70$; $p < 0,05$) [19, 20].

Установлено, что полиморфизм *G174C* в промоторной области гена *IL-6* влияет на транскрипцию генов и,

соответственно, экспрессию этого цитокина, который в конечном итоге контролирует уровень интерлейкина-6, циркулируя в крови. Повышенные уровни интерлейкина-6 связаны с развитием ишемической болезни сердца и формированием атеросклеротических бляшек [21]. Увеличение концентрации интерлейкина-6 может сигнализировать о развитии патологического процесса в сосудистой системе [22]. В исследовании здоровья молодых американцев выявлен повышенный риск ишемического инсульта, связанный с генотипами *C677T* (ОИШ = 2,39; 95% ДИ = 1,12–5,06) гена *MTHFR* [8].

Ограничение исследований: наличие ограниченной по количеству детской выборки с патологией ССС.

Заключение

Детское население крупного индустриального центра Пермского края, отличающееся избыточной контаминацией биосред никелем и медью и страдающее ССЗ, значительно отличалось от детей без ССЗ ($p < 0,05$). В клеточном иммунном профиле наблюдается снижение активности фагоцитоза, что проявляется как в абсолютных, так и в относительных показателях, а также в фагоцитарном индексе. При этом отмечается активация Т-лимфоцитов с маркерами $CD16^+$ и $CD56^+$. Кроме того, выявляется значимое увеличение уровней специфических IgG к меди и IgE к никелю. По критерию Annexin V отмечено избыточное накопление мортального белка фосфатидилсерина, на фоне полиморфизма кандидатных генов и их плюс-аллелей — аллеля С гена *MTHFR* и аллеля С гена *IL-6*, патогенетически сопряжённых с формированием патологии ССС, нарушениями процессов детоксикации и дисбалансом иммунного профиля. Частота С аллеля С гена *IL-6 G174C rs1800795* и аллеля С гена *MTHFR C677T rs1801133* в выборке детей группы наблюдения повышают ОР формирования патологии ССС в 1,6 и 1,4 раза соответственно. Полученные результаты указывают на изменения иммунологической толерантности и генетического профиля детского населения, данные маркеры могут быть рекомендованы в качестве индикаторных показателей идентификации ранних нарушений здоровья, связанных с экспозицией никелем и медью.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 2, 3, 6, 7, 10, 12–18, 21, 22 см. References)

1. Федорова М.Г., Комарова Е.В., Цыплихин Н.О. Морфофункциональная трансформация щитовидной железы при отравлении тяжёлыми металлами и их соединениями (обзор литературы). *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2023; (3): 188–201. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2023-3-18> <https://elibrary.ru/olgruvu>
4. Коряков А.Е., Шишкина А.А., Шишкина П.А. Влияние предприятий металлургической промышленности на окружающую среду и здоровье человека. *Известия Тульского государственного университета. Технические науки*. 2019; (7): 275–8. <https://elibrary.ru/iqasod>
5. Долгих О.В., Дианова Д.Г., Ланин Д.В., Лыхина Т.С. Регуляторные показатели иммунной системы у детей в условиях техногенной нагрузки. *Медицинская иммунология*. 2011; 13(5): 468.
8. Мирхамидова С.М., Ботирова Н.Б., Камбарова С.А. Особенности распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. *Молодой ученый*. 2016; (21): 73–6. <https://elibrary.ru/wydrbc>
9. Бородина К.М. Статистика заболеваний сердечно-сосудистой системы у населения Курской области. *Региональный вестник*. 2019; (13): 20–1. <https://elibrary.ru/tsesyc>
11. Абдурахманов Г.М., Эржапова Э.С., Даудова М.Г. Корреляция между развитием патологий и превышением ПДК загрязняющих веществ в окружающей среде Республики Дагестан. *Медицинская экология*. 2013; 8(3): 117–25. <https://elibrary.ru/tvrabx>
19. Вдовина Н.А., Долгих О.В. Особенности показателей иммунной регуляции у детей дошкольного возраста, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции тяжёлыми металлами. В кн.: *Материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Том 2*. Пермь, 2023: 19–24. <https://elibrary.ru/kthmjj>
20. Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Горяев Д.В., Ухабов В.М. Ассоциативные связи показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, крови и иммунной системы с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови. *Здоровье населения и среда обитания – 3НусО*. 2022; 30(11): 54–61. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-11-54-61> <https://elibrary.ru/sxuivi>

REFERENCES

- Fedorova M.G., Komarova E.V., Tsyplikhin N.O. Morphofunctional transformation of the thyroid gland in poisoning with heavy metals and their compounds (literature review). *Meditsinskie nauki*. 2023; (3): 188–201. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2023-3-18> <https://elibrary.ru/olruvu> (in Russian)
- Chen J.K., Thyssen J.P. *Metal Allergy: From Dermatitis to Implant and Device Failure*. Springer; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-58503-1>
- Sarafadeen A.O., Olanrewaju A.A., Hung Y.T., Wang L.K., Wang M.H.S. Toxicity, Sources, and Control of Copper (Cu), Zinc (Zn), Molybdenum (Mo), Silver (Ag), and Rare Earth Elements in the Environment. In: Wang L.K., Wang M.H.S., Hung Y.T., Shamma N.K., Chen J.P., eds. *Handbook of Advanced Industrial and Hazardous Wastes Management. Volume 1*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017. <https://doi.org/10.1201/9781315117423>
- Koryakov A.E., Shishkina A.A., Shishkina P.A. Influence of metallurgical industries on ecology. *Tekhnicheskie nauki*. 2019; (7): 275–8. <https://elibrary.ru/iqasod> (in Russian)
- Dolgikh O.V., Dianova D.G., Lanin D.V., Lykhina T.S. Regulatory indicators of the immune system in children in conditions of technogenic load. *Meditsinskaya immunologiya*. 2011; 13(5): 468. (in Russian)
- 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>
- Chen X., Cai Q., Liang R., Zhang D., Liu X., Zhang M., et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies. *Cell Death Dis.* 2023; 14(2): 105. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05639-w>
- Mirkhamidova S.M., Botirova N.B., Kambarova S.A. Features of the prevalence of cardiovascular diseases. *Molodoi uchenyi*. 2016; (21): 73–6. <https://elibrary.ru/wydrb> (in Russian)
- Borodina K.M. Statistics of diseases of the cardiovascular system among the population of the Kursk region. *Regional'nyi vestnik*. 2019; (13): 20–1. <https://elibrary.ru/tseesyc> (in Russian)
- Mialovytska O., Nebor Y. Analysis of relationship between polymorphism of MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) genes in the development of ischemic stroke in young patients. *Georgian Med. News*. 2021; (319): 87–92.
- Abdurakhmanov G.M., Erzhapova E.S., Daudova M.G. Correlation between pathology and excess of maximum concentration limit of pollutants in the environment of the republic of Dagestan. *Meditsinskaya ekologiya*. 2013; 8(3): 117–25. <https://elibrary.ru/rvrabx> (in Russian)
- Zhang N., Chen M., Li J., Deng Y., Li S.L., Guo Y.X., et al. Metal nickel exposure increase the risk of congenital heart defects occurrence in offspring: A case-control study in China. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(18): e15352. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015352>
- Cheek J., Fox S.S., Lehmler H.J., Titcomb T.J. Environmental nickel exposure and cardiovascular disease in a nationally representative sample of U.S. adults. *Expo Health*. 2023; 1–9. <https://doi.org/10.1007/s12403-023-00579-4>
- Shi P., Liu S., Xia X., Qian J., Jing H., Yuan J., et al. Identification of the hormetic dose-response and regulatory network of multiple metals co-exposure-related hypertension via integration of metallomics and adverse outcome pathways. *Sci. Total. Environ.* 2022; 817: 153039. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153039>
- Urbanowicz T., Hanć A., Ołasińska-Wiśniewska A., Rodzki M., Witkowska A., Michalak M., et al. Serum copper concentration reflect inflammatory activation in the complex coronary artery disease – a pilot study. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2022; 74: 127064. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127064>
- Huang L., Shen R., Huang L., Yu J., Rong H. Association between serum copper and heart failure: a meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2019; 28(4): 761–9. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28\(4\).0013](https://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28(4).0013)
- Wang D., Fang J., Wang R., Sun D., Xia K., Yin W., et al. Elevated serum ghrelin, tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in congenital heart disease. *Pediatr. Int.* 2016; 58(4): 259–64. <https://doi.org/10.1111/ped.12773>
- Husemoen L.L., Skaaby T., Jørgensen T., Thuesen B.H., Fenger M., Grarup N., et al. MTHFR C677T genotype and cardiovascular risk in a general population without mandatory folic acid fortification. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53(7): 1549–59. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0659-2>
- Vdovina N.A., Dolgikh O.V. Features of immune regulation indicators in preschool children living under conditions of aerogenic exposure to heavy metals. In: *Materials of the XIII All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation. Volume 2 [Materialy XIII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Tom 2]*. Perm'; 2023: 19–24. <https://elibrary.ru/kthmjj> (in Russian)
- Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V., Goryaev D.V., Uhabov V.M. Associations between high blood levels of copper, nickel and chromium and indicators of their adverse effects on respiratory organs, blood and the immune system. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*. 2022; 30(11): 54–61. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-11-54-61> <https://elibrary.ru/sxuivi> (in Russian)
- Gabriel A.S., Ahnve S., Wretling B., Martinsson A. IL-6 and IL-1 receptor antagonist in stable angina pectoris and relation of IL-6 to clinical findings in acute myocardial infarction. *J. Intern. Med.* 2000; 248(1): 61–6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00701.x>
- Brull D.J., Montgomery H.E., Sanders J., Dhamrait S., Luong L., Rumley A., et al. Interleukin-6 gene -174g>c and -572g>c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21(9): 1458–63. <https://doi.org/10.1161/hq0901.094280>

Информация об авторах

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

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

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

Information about the authors

Oleg V. Dolgikh, DSc (Medicine), Professor, Head 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/0000-0003-4860-3145> E-mail: oleg@fcrisk.ru

Alisa S. Shirinkina, research associate 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/0000-0001-7166-2448> E-mail: shirinkina.ali@yandex.ru

Nina V. Zaitseva, DSc (Medicine), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Scientific Supervisor, 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