

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГИГИЕНЫ TOPICAL ISSUES OF HYGIENE

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025



Зайцева Н.В., Ширинкина А.С., Долгих О.В., Казакова О.А.

### Особенности иммунного и генетического профиля детей с патологией костно-мышечной системы в условиях биоконтаминации алюминием

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

#### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Компартменты костно-мышечной системы (КМС) служат долгосрочным резервуаром для металлов, в том числе алюминия. Проживание в техногенно загрязнённой среде может привести к дефектам формирования костной ткани.

**Цель исследования** — оценка особенностей иммунного и генетического профиля детей с заболеваниями КМС в условиях биоконтаминации алюминием.

**Материалы и методы.** Обследованы 166 детей, проживающих в зоне техногенного алюминиевого района. Группа наблюдения ( $n = 66$ ) — дети с диагнозом М85.8 «Другие уточнённые нарушения плотности и структуры костей». Группа сравнения — условно здоровые дети ( $n = 100$ ). Уровень CD19<sup>+</sup> определяли методом цитофлюорометрии, IgG к алюминию — аллергосорбентным тестированием, остеокальцина — методом иммуноферментного анализа, IgG, IgM, IgA — по методу Манчини. Полиморфизм генов *TLR4 A8595G* (rs1927911) и *VDR C>T* (rs2228570) выявляли методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Содержание алюминия в моче детей с заболеваниями КМС составило  $0,0317 \pm 0,0051$  мг/дм<sup>3</sup>, что в 2,66 раза выше, чем в группе сравнения. Уровень IgG к алюминию у 74,5% детей превышал норму. N-остеокальцин был снижен в 1,13 раза. Установлены гиперэкспрессия CD19<sup>+</sup> (в 2,36 раза), увеличение IgG (в 1,2 раза) и дефицит IgA (в 1,32 раза). В группе наблюдения по отношению к группе сравнения установлено значимое (в 1,9 раза) повышение частоты вариантного аллеля G *TLR4 A8595G* и частот вариантного аллеля C и генотипа CC *VDR Met1Thr* в 1,4–2,6 раза.

**Ограничения исследования.** Дети 3–6 лет, проживающие в зоне выбросов алюминиевого производства, для группы наблюдения — диагноз М85.8.

**Заключение.** Установлена активация в системе В-лимфоциты→реагины, компартментами выступают CD19<sup>+</sup>→IgG→специфический IgG к алюминию, что может свидетельствовать об участии иммунитета в формировании патологии КМС. Наличие вариантных аллелей и генотипов кандидатных генов *VDR C>T* (rs2228570), *TLR4 A8595G* (rs1927911) увеличивает риск развития обменных и иммунных нарушений, ассоциированных с костной тканью, в 1,2–1,6 раза.

**Ключевые слова:** патология костно-мышечной системы; алюминий; кластеры клеточной дифференцировки; N-остеокальцин; *VDR C>T* (rs2228570); *TLR4 A8595G* (rs1927911)

**Соблюдение этических стандартов.** Родители или законные представители всех детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 2 от 13.03.2024).

**Для цитирования:** Зайцева Н.В., Ширинкина А.С., Долгих О.В., Казакова О.А. Особенности иммунного и генетического профиля детей с патологией костно-мышечной системы в условиях биоконтаминации алюминием. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2025; 69(4): 361–366. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2025-69-4-361-366> <https://elibrary.ru/fhxfzi>

**Для корреспонденции:** Ширинкина Алиса Сергеевна, e-mail: [shirinkina.ali@yandex.ru](mailto:shirinkina.ali@yandex.ru)

**Участие авторов:** Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Ширинкина А.С. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, составление списка литературы, статистическая обработка данных; Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Казакова О.А. — обработка материала, написание текста. Все авторы — 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.

Nina V. Zaitseva, Alisa S. Shirinkina, Oleg V. Dolgikh, Olga A. Kazakova

## Features of the immune and genetic profile in children with musculoskeletal pathology under exposure to biocontamination with aluminum compounds

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

### ABSTRACT

**Introduction.** The musculoskeletal (MS) system stores heavy metals like aluminum, potentially causing bone defects in polluted environments. **The purpose of the study** is to evaluate the immune and genetic profile in children with MS diseases under exposure to aluminum biocontamination.

**Materials and methods.** One hundred sixty six children from an aluminum province were selected to make up observation with diagnosis as 66, M85.8 «Other specified disorders of bone density and structure») and comparison (100 healthy) groups. The following indices were estimated: CD19<sup>+</sup> (cytofluorometry), IgG to aluminum (allergosorbent testing), osteocalcin (EIA), IgG, IgM, IgA (Mancini). PCR determined *TLR4 A8595G* (rs1927911) and *VDR C>T* (rs2228570) polymorphisms.

**Results.** The aluminum content in blood in examined children with MS diseases was  $0.0317 \pm 0.0051$  mg/dm<sup>3</sup>, which is 2.66 times higher than in the comparison group. IgG to aluminum in 74.5% of the children exceeded the reference range. N-osteocalcin was reduced by 1.13 times. CD19<sup>+</sup> hyperexpression (2.36 times), IgG increase by 1.2 times and IgA deficiency by 1.32 times were established. In the observation group against the comparison group, a significant increase was established in the frequency both of the variant allele G *TLR4* and the variant allele C and the CC genotype *VDR*, by 1.9 times and 1.4–2.6 times accordingly.

**Research limitations.** The study sample was limited to children aged 3–6 years living in a zone exposed to aluminum production emissions; for the observation group, diagnosis M85.8.

**Conclusion.** We established activation in the B-lymphocytes → reagents system, CD19<sup>+</sup> → IgG → specific IgG to aluminum compartments, which may indicate that immunity participates in the formation of MS pathology. The presence of variant alleles and genotypes of candidate genes *VDR C>T* (rs2228570), *TLR4 A8595G* (rs1927911) increases the risk of metabolic and immune disorders associated with bone tissue by 1.2–1.6 times.

**Keywords:** musculoskeletal pathology; aluminum; clusters of cell differentiation; N-osteocalcin, *VDR C>T* (rs2228570); *TLR4 A8595G* (rs1927911)

**Compliance with ethical standards:** The study was approved by the Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Population Health Risk Management (protocol No. 2 dated March 13, 2024). Parents or guardians of all children signed voluntary informed consent to participate in the study.

**For citation:** Zaitseva N.V., Shirinkina A.S., Dolgikh O.V., Kazakova O.A. Features of the immune and genetic profile in children with musculoskeletal pathology under exposure to biocontamination with aluminum compounds. *Zdravookhraneniye Rossiiskoi Federatsii / Health Care of the Russian Federation, Russian journal.* 2025; 69(4): 361–365. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2025-69-4-361-366> <https://elibrary.ru/fhxzfi> (in Russian)

**For correspondence:** Alisa S. Shirinkina, e-mail: [shirinkina.ali@yandex.ru](mailto:shirinkina.ali@yandex.ru)

**Contribution of the authors:** Zaitseva N.V. — study concept and design, writing the text, editing; Shirinkina A.S. — collecting and processing material, writing text, editing, compiling a list of references, statistical data processing; Dolgikh O.V. — study concept and design, writing the text, editing; Kazakova O.A. — data analysis, writing the text. All authors have approved of the final version of the article and bear full responsibility for the integrity of all its parts.

**Funding.** The study was not sponsored.

**Competing interests.** The authors declare no competing interests.

Received: March 17, 2025 / Accepted: June 24, 2025 / Published: September 12, 2025

## Введение

Патология костно-мышечной системы (КМС) рассматривается в ряду мультифакториальных заболеваний, патогенез которых является комплексным и обусловлен взаимодействием средовых и эндогенных факторов. Большинство известных на сегодняшний день болезней опорно-двигательного аппарата имеют в патогенезе иммунные и аутоиммунные нарушения. Раскрытие взаимосвязанных механизмов функционирования и патологии иммунной и костной систем открывает новые возможности для профилактики заболеваний КМС. Нарушения метаболических процессов и ослабление восприимчивости к витамину D существенно влияют на развитие заболеваний опорно-двигательного аппарата. Рецептор витамина D (*VDR*), кодируемый геном *VDR*, определяет структурные и функциональные характеристики [1]. Толл-подобные рецепторы (*TLR*), включая *TLR4*, представляют собой класс трансмембранных рецепторов, инициирующих клеточный иммунный ответ. Генетический полиморфизм *TLR4* может приводить к развитию аутоиммунного воспаления в процессе иммунного ответа. Модификации гена *TLR4* способны вызывать негативные изменения в апоп-

тозе, что провоцирует развитие атопии и аутоиммунных реакций против различных тканей, связанных с генетической предрасположенностью. Полиморфные варианты *TLR4* влияют на регуляцию иммунного ответа и гомеостаза, приводя к хроническому воспалению и аутоиммунным нарушениям, в том числе вызванных гаптенной contamination биосред [2].

Алюминий широко используется в повседневной жизни и является самым распространённым металлом в земной коре, находясь в различных формах [3]. Соединения алюминия могут поступать в атмосферный воздух как из природных источников, таких как пыль почвы и камней, так и из антропогенных, включая выбросы промышленных предприятий, автотранспорта, дым сигарет и сжигание ископаемого топлива. С увеличением уровня индустриализации возросло и воздействие алюминия на человека, благодаря появлению новых источников, таких как косметические средства, упаковки, пищевые добавки, питьевая вода, лекарства (например, фосфатные связывающие агенты), вакцины, пестициды и аэрозоли [4–7]. В воде алюминий часто встречается в растворённом виде, причём его концентрации варьируются в зависимости от времени года [8]. КМС выступает в качестве долгосрочного

резервуара для различных металлов, включая алюминий [9]. Накопление алюминия в костях может привести к подавлению функции остеобластов и нарушению минерализации органического матрикса, что приводит к повышению хрупкости костей и более высокому риску переломов [10–12]. Алюминий вызывает деминерализацию костей посредством различных механизмов, включая замещение кальция, апоптоза и снижение дифференциации остеобластов [9]. Недостаточная изученность механизмов формирования патологии КМС, характера модификации нарушений и связи с иммунным статусом в условиях дестабилизации среды обитания с учётом индивидуальных особенностей иммунологических фенотипов и полиморфизма кандидатных генов определяет актуальность исследования.

**Цель работы** — оценка особенностей иммунного и генетического профиля детей с заболеванием КМС в условиях биоконтаминации алюминием.

### Материалы и методы

В рамках данного исследования сформирована выборка, включающая 166 детей в возрасте 3–6 лет (77 девочек — 46,4% и 89 мальчиков — 53,6%). Все участники исследования проживали в пределах техногенно загрязнённого алюминиевого региона. Из общего числа респондентов выделена группа наблюдения, состоящая из 66 детей (31 девочка — 47%, 35 мальчиков — 53%), страдающих заболеваниями КМС (M85.8 «Другие уточнённые нарушения плотности и структуры костей»). Средний возраст детей с заболеваниями КМС —  $3,9 \pm 0,11$  года. Дети без патологий КМС ( $n = 100$ ) составили группу сравнения (46 девочек и 54 мальчиков), средний возраст —  $4,10 \pm 0,09$  года.

Предмет исследования — биологические среды человека (кровь, моча). Родители или законные представители всех детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 2 от 13.03.2024).

В группу наблюдения включали детей с подтверждённым диагнозом заболеваний КМС, проживающих в регионе с алюминиевым производством не менее 3 лет. Критериями исключения являлись наличие девиантного поведения или диагностированных психических расстройств.

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха территории с размещением алюминиевого производства (территория наблюдения) и территории без аналогичных источников выбросов (территория сравнения) проведена по данным Федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга за 2014–2016 гг. Оценку данных проводили в соответствии с СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания»<sup>1</sup>.

Концентрацию алюминия в моче определяли согласно методике МУК 4.1.3589–19<sup>2</sup>. Относительное содер-

жание субпопуляций лимфоцитов устанавливали с применением флуоресцентно меченных моноклональных антител, связывающихся со специфическими рецепторами CD19<sup>+</sup>, с помощью проточного цитофлуориметра BD FACSCalibur™ (Becton Dickinson). Данные обрабатывали с помощью программы CELLQuestPro.

Содержание специфических IgG к алюминию определяли методом аллгосорбентного тестирования, остеокальцина — иммуноферментным методом на микропланшетном фотометре Sunrise (Tecan). Концентрации IgG, IgM и IgA измеряли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Полиморфизмы A8595G (rs1927911) гена TLR4 и C>T (rs2228570) гена VDR исследованы методом полимеразной цепной реакции с использованием реагентов, предоставленных компанией «Синтол».

Для описания данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое значение ( $M$ ) и стандартную ошибку среднего ( $m$ ). Для сравнения показателей в группах применяли  $t$ -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали значения при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Результаты гигиенической оценки качества атмосферного воздуха территории с размещением алюминиевого производства показали превышение гигиенических нормативов по алюминию до 1,16 предельно допустимой среднесуточной концентрации (ПДКсс). В моче детей с диагнозом M85.8 «Другие уточнённые нарушения плотности и структуры костей» выявлены избыточные по отношению к референтному уровню ( $< 0,01$  мг/дм<sup>3</sup>) концентрации соединений алюминия ( $0,0317 \pm 0,0051$  мг/дм<sup>3</sup>), превышающие данные показатели в группе сравнения ( $0,0119 \pm 0,0043$  мг/дм<sup>3</sup>) в 2,66 раза ( $p = 0,003$ ).

Установлено, что в группе наблюдения концентрация специфических IgG-антител в крови к алюминию выше в 1,44 раза ( $p = 0,044$ ) относительно группы сравнения (табл. 1). Превышение физиологической нормы алюминий-специфического IgG отмечено у 74,5% детей в группе наблюдения и у 64,3% в группе сравнения.

Уровень показателя костного ремоделирования — остеокальцина снижен на 13% в группе наблюдения относительно группы сравнения.

По результатам проведённых исследований выявлены разнонаправленные изменения сывороточных иммуноглобулинов. Установлен дефицит IgA в 1,32 раза ( $p = 0,040$ ). Кроме того, наблюдалось статистически значимое повышение уровней IgG и IgM, превышающее значения группы сравнения в 1,2–1,3 раза, что свидетельствует об усиленном гуморальном иммунном ответе. Анализ CD-иммунограммы выявил в 2,36 раза большее количество В-лимфоцитов, идентифицированных маркером CD19<sup>+</sup>, в группе наблюдения относительно группы сравнения, что указывает на значительную активацию В-клеточного звена иммунитета. По результатам оценки полиморфизма кандидатных генов, контролирующих иммунореактивность и минеральный обмен, установлены достоверные различия в частотах аллелей и генотипов, выступающих как факторы риска развития нарушений плотности и структуры костной ткани (табл. 2).

Так, группа наблюдения характеризовалась достоверным повышением в 1,9 раза частоты вариантного аллеля G (OR = 2,30; 95% ДИ 1,36–3,91; RR = 1,64; 95% ДИ 1,43–1,86;  $p < 0,01$ ) гена врождённого иммунного ответа толл-рецептора TLR4 A8595G, ассоциированного с атопической иммунной реактивностью, проявляющейся в условиях

<sup>1</sup> Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года N 2 «Об утверждении санитарных правил и норм» СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».

<sup>2</sup> МУК 4.1.3589–19 «Измерение массовой концентрации алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой».

**Таблица 1.** Анализ иммунного профиля детей с заболеваниями костно-мышечной системы, проживающих на территории техногенного алюминиевого района

**Table 1.** Analysis of the immune profile in children with musculoskeletal diseases (MSD) living on the territory of a man-made aluminum province

Показатель Index	Физиологическая норма Physiological norm	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 66	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 100	<i>p</i>
Специфический IgG к алюминию, усл. ед. Specific IgG to aluminum, с.у.	0–0,1	0,234 ± 0,028	0,163 ± 0,021	0,044
N-остеокальцин, нг/см <sup>3</sup>   N-osteocalcin, ng/cm <sup>3</sup>	48–90	51,026 ± 2,157	57,544 ± 2,376	0,044
IgG, г/дм <sup>3</sup>   IgG, g/dm <sup>3</sup>	10,96–13,00	11,679 ± 0,729	9,821 ± 0,511	0,038
IgM, г/дм <sup>3</sup>   IgM, g/dm <sup>3</sup>	1,26–2,2	1,554 ± 0,104	1,232 ± 0,117	0,041
IgA, г/дм <sup>3</sup>   IgA, g/dm <sup>3</sup>	1,17–2,2	1,129 ± 0,106	1,491 ± 0,139	0,040
CD19 <sup>+</sup> -лимфоциты, абс. 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> CD19 <sup>+</sup> -lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /dm <sup>3</sup>	0,09–0,66	0,498 ± 0,106	0,211 ± 0,098	0,048

Примечание. *p* — достоверность различий относительно группы сравнения.

Note: *p* — differences are valid relative to the comparison group.

**Таблица 2.** Особенности генетического профиля детей с заболеваниями костно-мышечной системы, проживающих на территории техногенного алюминиевого района

**Table 2.** Features of the genetic profile in MSD children living on the territory of a man-made aluminum province.

Ген Gene	Генотип/аллель Genotype/allele	Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group	$\chi^2$ ( <i>p</i> )	OR (95% ДИ   CI)
<i>TLR4 A8595G 1927911</i>	<i>AA</i>	46,91 (38)	68,92 (51)	8,48 (0,0036)	0,40 (0,21–0,77)
	<i>AG</i>	38,27 (31)	25,68 (19)	8,48 (0,0036)	1,79 (0,90–3,57)
	<i>GG</i>	14,81 (12)	5,41 (4)	8,48 (0,0036)	3,04 (0,94–9,90)
	<i>A</i>	66,05 (107)	81,76 (121)	9,81 (0,0017)	0,43 (0,26–0,74)
	<i>G</i>	33,95 (55)*	18,24 (27)	9,81 (0,0017)	2,30 (1,36–3,91)
<i>VDR Met1Thr 2228570</i>	<i>TT</i>	23,17 (19)	33,78 (25)	8,81 (0,0030)	0,59 (0,29–1,19)
	<i>TC</i>	45,12 (37)	54,05 (40)	8,81 (0,0030)	0,70 (0,37–1,31)
	<i>CC</i>	31,71 (26)*	12,16 (9)	8,81 (0,0030)	3,35 (1,45–7,75)
	<i>T</i>	45,73 (75)	60,81 (90)	7,10 (0,0077)	0,54 (0,35–0,85)
	<i>C</i>	54,27 (89)*	39,19 (58)	7,10 (0,0077)	1,84 (1,17–2,89)

Примечание. \* *p* < 0,05 относительно группы сравнения.

Note: \* *p* < 0.05 relative to the comparison group.

антигенности собственных протеинов или пептидов. Выявлены достоверные повышения в 1,4 и 2,6 раза в частотах вариантного аллеля С (OR = 1,84; 95% ДИ 1,17–2,89; RR = 1,22; 95% ДИ 0,98–1,50; *p* < 0,01) и генотипа СС (OR = 3,35; 95% ДИ 1,45–7,75; *p* < 0,01) гена рецептора витамина D *VDR Met1Thr*, отвечающего за усвоение кальция, которому принадлежит ключевая роль в остеогенезе и минеральном обмене. Наличие вариантных аллелей и генотипов исследуемых генов увеличивают риск развития обменных и иммунных нарушений, ассоциированных с костной тканью, в 1,2–1,6 раза.

### Обсуждение

Патология опорно-двигательной системы широко распространена в детском возрасте, причём весомую роль в её формировании играет иммунная система, а особенностью иммунных сценариев выступает напряжённость гуморального компонента иммунной системы [13]. В зарубежных исследованиях авторами отмечается, что к нарушениям формирования костной ткани могут привести, например, загрязнение объектов окружающей среды соединениями алюминия [14]. Известно об антагонистиче-

ском действии алюминия на кальций [15] и способностью формировать комплексы с протеинами [16]. Кроме того, алюминий имеет свойство к аккумуляции в почках, костях и нервной системе [17]. Исследования показали, что пероральное поступление алюминия с продуктами питания и питьевой водой может вызвать кальциево-фосфатный дисбаланс с последующим размягчением костей [18, 19]. Остеокальцин, специфический белок костной ткани, рассматривается как индикатор минерализации костей и регулятор гомеостаза кальция [20]. Влияние алюминия на кости изучено не полностью. Тем не менее эксперименты в лабораторных условиях показали, что алюминий, вступая в реакцию через гидроксильную группу, формирует с цитратом металл-цитратный комплекс, который замедляет увеличение кристаллов фосфата кальция и препятствует минерализации костного матрикса [19].

Вариантный гомозиготный генотип GG гена *TLR4 A8595G* (rs1927911) отменяет защитные эффекты толл-подобных рецепторов и функционирование клеточных образований врождённого иммунитета, переключая на ассоциированный с редким генотипом гена атопический и аутоиммунный варианты иммунных реакций, а вы-

Актуальные вопросы гигиены

ступающий в качестве адьюванта алюминий служит катализатором, ускоряющим процессы клеточной гибели, способствующим переключению с защитного Th1-ответа на Th2-компенсаторный иммунный профиль, характеризующийся атакой на изменённые антигенами/гаптенами клеточные субстраты, в том числе остеобласты. Ген *VDR* кодирует рецептор к витамину D, который связан с минеральным обменом веществ. Полиморфизмы гена рецептора витамина *VDR 2228570 C>T* в гене ассоциированы с резистентностью к витамину D. Вариации гена *VDR* влияют на многие биологические показатели, в том числе на связанные с остеопорозом, приводя к увеличению хрупкости костей [21].

### Заключение

Детское население, проживающее в крупном промышленном центре с избыточной контаминацией биосред алюминием, с установленными заболеваниями опорно-двигательного аппарата (М85.8 Другие уточнённые нарушения плотности и структуры костей), демонстрировала статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия иммунологических и генетических показателей от детей, не имеющих данных заболеваний. В клеточном иммунном профиле установлена активация В-лимфоцитов с маркерами CD19<sup>+</sup>. Выявлен дефицит IgA и гиперэкспрессия IgG, IgM. Более того, наблюдается значительное увеличение уровня специфического IgA к алюминию и маркера костного ремоделирования N-остеокальцина, что указывает на изменения в иммунном статусе детей, проживающих в зоне воздействия экспозиции алюминиевого предприятия.

Результаты изучения полиморфизма кандидатных генов, контролирующих иммунореактивность и минеральный обмен, позволили установить достоверные различия в частотах аллелей и генотипов гена рецептора витамина D *VDR Met1Thr*, отвечающего за усвоение кальция, которому принадлежит ключевая роль в остеогенезе и минеральном обмене, выступающего как фактора риска развития нарушений плотности и структуры костной ткани (RR = 1,22; 95% ДИ 0,98–1,50;  $p < 0,01$ ), а также гена врождённого иммунного ответа толл-рецептора *TLR4 A8595G*, ассоциированного с атопической иммунной реактивностью, способным формировать негативную модификацию процесса апоптоза, что запускает ассоциированное с генетическим профилем состояние аутоиммунитета в отношении гетерогенной костной ткани (RR = 1,64; 95% ДИ 1,43–1,86;  $p < 0,01$ ). Обнаруженные клеточные фенотипы и молекулярно-генетические маркеры отражают особенности иммунного и генетического профиля и потенциально выступают в роли индикаторов начальных изменений в архитектуре кости и развития нарушений опорно-двигательного аппарата (М85.8 Другие уточнённые нарушения плотности и структуры костей) у детей, проживающих в регионе с техногенным алюминиевым загрязнением.

Полученные результаты позволяют рекомендовать идентифицированные показатели, ассоциированные с нарушением формирования костной ткани, в качестве индикаторных для задач диагностики и профилактики патологии КМС («Других уточнённых нарушений плотности и структуры костей», М85.8) у детей, проживающих в условиях техногенного алюминиевого загрязнения.

### ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 3–12, 14, 15, 17–21 см. References)

1. Яршевич А.В., Морозик П.М. Анализ ассоциации вариантов гена *VDR* с уровнем витамина D в сыворотке пациентов с костно-мышечной патологией. В кн.: *Сахаровские чтения 2021 года: экологические проблемы XXI века. Материалы 21-й международной научной конференции, часть 2*. Минск; 2021: 146–9. <https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-2-146-149> <https://elibrary.ru/sxlqrg>
2. Петрова Е.А., Охлопков В.А. Клиническая характеристика и прогнозирование течения вульгарного псориаза у пациентов с полиморфизмом генов toll-рецепторов 4 и 9 типов. *Фундаментальные исследования*. 2013; (9–3): 435–9. <https://elibrary.ru/rchrjr>
13. Джумабеков С.А., Исаков Б.Д., Нурудин У.Б., Шералиев А.А. К вопросу о состоянии иммунной системы при различных видах патологии опорно-двигательного аппарата. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (5): 205. <https://elibrary.ru/yrmmlr>
16. Мартынова М.О., Козырев К.М., Албегова Ж.К. К вопросу современных представлений влияния алюминия на живые организмы. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (2): 302. <https://elibrary.ru/sbwgqw>

### REFERENCES

1. Yarshevich A., Marozik P. Analysis of association of *VDR* gene variants with serum vitamin D level in patients with bone-muscular disease. In: *Sakharov Readings – 2021: Environmental Problems of the XXI Century. Proceedings of the 21<sup>st</sup> International Scientific Conference, Part 2 [Сахаровские чтения 2021 года: экологические проблемы XXI века. Материалы 21-й международной научной конференции, часть 2]*. Minsk; 2021: 146–9. <https://doi.org/10.46646/SAKH-2021-2-146-149> <https://elibrary.ru/sxlqrg> (in Russian)
2. Petrova E.A., Ochlopkov V.A. Clinical characteristics and prognosis of psoriasis vulgaris in patients with gene polymorphism toll-receptor 4 and 9 types. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; (9-3): 435–9. <https://elibrary.ru/rchrjr> (in Russian)
3. Igbokwe I.O., Igwenagu E., Igbokwe N.A. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdiscip. Toxicol*. 2019; 12(2): 45–70. <https://doi.org/10.2478/intox-2019-0007>
4. Sabir D.K., Al-Masri A., Aldayel M.F., Sharaf A.A. Modulating oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial dysfunctions on cardiotoxicity induced by aluminum phosphide pesticide using resveratrol. *Toxicol. Mech. Methods*. 2024; 34(6): 727–35. <https://doi.org/10.1177/09603271241290922>
5. Ganhör C., Mayr L., Zolles J., Almeder M., Kazemi M., Mandl M., et al. Airborne aluminum as an underestimated source of human exposure: quantification of aluminum in 24 human tissue types reveals high aluminum concentrations in lung and hilar lymph node tissues. *Environ. Sci. Technol*. 2024; 58(26): 11292–300. <https://doi.org/10.1021/acs.est.4c01910>
6. Kalantar Z.K., Forfang D., Bakris G., Martin K.J., Moe S.M., Sprague S.M. Managing phosphate burden in patients receiving dialysis: beyond phosphate binders and diet. *Kidney360*. 2023; 4(11): 1650–6. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000262>
7. Berlana D., López-Hellín J., Pau-Parra A., Ferrer-Costa R. Comparing aluminum concentrations in adult and pediatric parenteral nutrition solutions: multichamber-bag versus compounded parenteral nutrition. *Nutrients*. 2024; 16(7): 1024. <https://doi.org/10.3390/nu16071024>
8. Exley C.A. A biogeochemical cycle for aluminium? *J. Inorg. Biochem*. 2003; 97(1): 1–7. [https://doi.org/10.1016/s0162-0134\(03\)00274-5](https://doi.org/10.1016/s0162-0134(03)00274-5)
9. Björklund G., Pivina L., Dadar M., Semenova Y., Chirumbolo S., Aaseth J. Long-term accumulation of metals in the skeleton as related to osteoporotic derangements. *Curr. Med. Chem*. 2020; 27(40): 6837–48. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190722153305>

10. Coulson J.M., Hughes B.W. Dose-response relationships in aluminium toxicity in humans. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2022; 60(4): 415–28. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2029879>
11. Oliveira R.B., Carvalho A.B., Jorgetti V. Bone aluminum accumulation in the current era. *J. Bras. Nefrol.* 2024; 46(3): e20240023. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0023en>
12. Wesley F.L., Yago Gecy N.Y., Walessa A.B., Eiró-Quirino L., Baia-da-Silva D.C., Cirovic A., et al. Global scientific research landscape on aluminum toxicology. *Biol. Trace Elem. Res.* 2023; 201(7): 3210–24. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03427-9>
13. Dzhumabekov S.A., Isakov B.D., Nurudin U.B., Sheraliev A.A. Regards the condition of the immune system in various types of pathology of the locomotor apparatus. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; (5): 205. <https://elibrary.ru/ymrmlr> (in Russian)
14. Schäfer S.G., Elsenhans B., Forth W., Schümann K. Metalle. In: Marquardt H., Schäfer S.G., eds. *Lehrbuch der Toxikologie. 2. Aktualisierte Auflage*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2004: 763–820.
15. Kausz A.T., Antonsen J.E., Hercz G., Pei Y., Weiss N.S., Emerson S., et al. Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34(4): 688–93. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70394-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70394-X)
16. Martynova M.O., Kozyrev K.M., Albegova Zh.K. To the question of the modern concepts influence of aluminum on the living organisms. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; (2): 302. <https://elibrary.ru/sbwgqv> (in Russian)
17. Clarkson D.T. The effects of aluminium and some other trivalent cations on cell division in root apices of *Allium cepa*. *Ann. Bot.* 1965; 29(2): 309–15. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aob.a083953>
18. Ebina Y., Okada S., Hamazaki S., Toda Y., Midorikawa O. Impairment of bone formation with aluminum and ferric nitrotriacetate complexes. *Calcif. Tissue Int.* 1991; 48(1): 28–36. <https://doi.org/10.1007/bf02555793>
19. Sun X., Wang H., Huang W., Yu H., Shen T., Song M., et al. Inhibition of bone formation in rats by aluminum exposure via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Chemosphere*. 2017; 176: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.086>
20. Lee N.K., Sowa H., Hinoi E., Ferron M., Ahn J.D., Confavreux C., et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007; 130(3): 456–69. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.047>
21. Abouzid M., Karazniewicz-Lada M., Glowka F. Genetic determinants of vitamin D-related disorders; focus on vitamin D receptor. *Curr. Drug Metab.* 2018; 19(12): 1042–52. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180723143552>

### Информация об авторах

*Зайцева Нина Владимировна*, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, науч. руководитель ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: [znv@fcrisk.ru](mailto:znv@fcrisk.ru)

*Ширинкина Алиса Сергеевна*, науч. сотр. отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: [shirinkina.ali@yandex.ru](mailto:shirinkina.ali@yandex.ru)

*Долгих Олег Владимирович*, доктор мед. наук, профессор, зав. отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: [oleg@fcrisk.ru](mailto:oleg@fcrisk.ru)

*Казакова Ольга Алексеевна*, ст. науч. сотр. отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: [chakina2011@yandex.ru](mailto:chakina2011@yandex.ru)

### Information 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](mailto:znv@fcrisk.ru)

*Alisa S. Shirinkina*, researcher 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](mailto:shirinkina.ali@yandex.ru)

*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](mailto:oleg@fcrisk.ru)

*Olga A. Kazakova*, senior researcher, Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930> E-mail: [chakina2011@yandex.ru](mailto:chakina2011@yandex.ru)