

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

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

Роль полиморфизма гена *TLR4* rs1927911 и экспрессии толл-подобного рецептора в формировании аллергии и её особенностей у детей в условиях дестабилизации среды обитания

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. Антропогенные химические факторы среды обитания модифицируют иммунный ответ, участвуют в формировании иммунодефицита у детей, способствуют возникновению патологических состояний, ассоциированных с аллергией и аутоиммунитетом. **Цель исследования:** проанализировать изменения в иммунологическом и генетическом профиле детского населения, проживающего в промышленном районе Пермского края и имеющего в анамнезе аллергические заболевания.

Материалы и методы. Выполнено иммунологическое и генетическое обследование детей ($n = 146$; 66 девочек, 80 мальчиков) в возрасте 7–9 лет, постоянно проживающих в зоне влияния выбросов крупного предприятия цветной металлургии Пермского региона. Группу наблюдения составили 98 детей (43 девочки, 55 мальчиков), страдающих аллергопатологией. Группу сравнения составили 48 детей (23 девочки, 25 мальчика), не имеющих в анамнезе аллергии. Количество субпопуляций и популяций лимфоцитов (CD25, CD284) определяли цитофлюорометрическим методом. Содержание IgE, специфического к никелю, формальдегиду, исследовали с помощью аллергосорбентного метода. Полиморфизм гена *TLR4* rs1927911 и *GSTP1* rs1695 определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Получены данные, свидетельствующие о дисбалансе кластеров клеточной дифференцировки CD284, IgE общего в 1,8 раза и специфического к табаку более чем в 2 раза, а также IgE, специфического к никелю и формальдегиду, в 1,7 и 1,8 раза соответственно. Установлено, что у детей с аллергопатологией достоверно повышена частотность *A* аллеля гена *TLR4* rs1927911, сопряжённая с риском формирования аллергии.

Ограничения исследования. Детское население, проживающее вблизи крупных источников промышленного предприятия не менее 3 лет.

Заключение. У детей с аллергией, проживающих в зоне влияния выбросов предприятия цветной металлургии, формируются особенности иммунного статуса, характеризующиеся повышением экспрессии клеточных кластеров (толл-подобного рецептора CD284), избыточной сенсибилизации к гаптенам (никель, формальдегид). Аллергические проявления ассоциированы с полиморфизмом гена детоксикации *GSTP1*, гена врождённой атопии *TLR4*.

Ключевые слова: аллергопатология; кластеры клеточной дифференцировки; *GSTP1* rs1695; *TLR4* rs1927911; IgE, специфический к никелю; IgE, специфический к формальдегиду

Соблюдение этических стандартов. Исследование было одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 2 от 17.07.2023). Все пациенты были проинформированы о цели проведения исследования, было получено добровольное информированное согласие.

Для цитирования: Зайцева Н.В., Ширинкина А.С., Долгих О.В., Аликина И.Н., Казакова О.А. Роль полиморфизма гена *TLR4* rs1927911 и экспрессии толл-подобного рецептора в формировании аллергии и её особенностей у детей в условиях дестабилизации среды обитания. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2024; 68(4): 302–307. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2024-68-4-302-307> <https://elibrary.ru/yrxtmo>

Для корреспонденции: Ширинкина Алиса Сергеевна, мл. науч. сотр. отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь. E-mail: 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; Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Аликина И.Н. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Казакова О.А. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование. 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.

Поступила 03.04.2024 / Принята к печати 30.05.2024 / Опубликовано 29.08.2024

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

The role of *TLR4* rs1927911 gene polymorphism and toll-like receptor expression in the formation of allergy and its features in children under conditions of destabilization of the environment

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

ABSTRACT

Introduction. Anthropogenic chemical environmental factors modify the immune response, participate in the formation of immunodeficiency in children, and contribute to the occurrence of pathological conditions associated with allergies and autoimmunity.

Purpose of the study. To analyze changes in the immunological and genetic profile in the children population living in an industrial area and suffering from allergic diseases.

Materials and methods. An immunological and genetic examination was carried out on one hundred forty six 7–9 years children, permanently residing in the zone affected by emissions of a large non-ferrous metallurgy enterprise. The number of subpopulations and populations of lymphocytes (CD25, CD284) was determined by the cytofluorometric method. The content of IgE specific to nickel and formaldehyde was studied using the allergosorbent method. *TLR4* rs1927911 and *GSTP1* rs1695 gene polymorphisms were determined by real-time PCR.

Results. There was obtained data indicating an imbalance of CD284 cell differentiation clusters, general IgE by 1.8 times and tobacco-specific by more than 2 times, as well as IgE specific to nickel and formaldehyde by 1.7 and 1.8 times, respectively. In children with allergy pathology the frequency of the *A* allele of the *TLR4* rs1927911 gene has been established to be significantly increased.

Research limitations. Children living near large industrial sources for at least three years.

Conclusion. Children with allergies living in the zone influenced by emissions from non-ferrous metallurgy enterprises have an increased expression of cell clusters and excessive sensitization to haptens. Allergic manifestations are associated with polymorphism of the detoxification gene *GSTP1* and the congenital atopy gene *TLR4*.

Keywords: allergopathology; clusters of cell differentiation; *TLR4* rs1927911; IgE specific to nickel; IgE specific to formaldehyde

Compliance with ethical standards. The study was approved by the ethics committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Managing Public Health Risks (protocol No. 2 of July 17, 2023). All patients were informed about the purpose of the study, and voluntary informed consent was obtained.

For citation: Zaitseva N.V., Shirinkina A.S., Dolgikh O.V., Alikina I.N., Kazakova O.A. The role of *TLR4* rs1927911 gene polymorphism and toll-like receptor expression in the formation of allergy and its features in children under conditions of destabilization of the environment. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii / Health Care of the Russian Federation, Russian journal*. 2024; 68(4): 302–307. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2024-68-4-302-307> <https://elibrary.ru/yxxtmo> (in Russian)

For correspondence: Alisa S. Shirinkina, junior researcher of the Department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: shirinkina.ali@yandex.ru

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

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

Acknowledgment. The study was not sponsored.

Received: April 3, 2024 / Accepted: May 30, 2024 / Published: August 29, 2024

Введение

Профилактическая модель современного здравоохранения России направлена на снижение заболеваемости детского и взрослого населения, увеличение продолжительности жизни граждан, формирование установок к здоровому образу жизни и создание безопасных условий окружающей среды [1].

Известно, что клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы выполняют защитные функции в организме человека. Функции иммунитета разнообразны, включая защиту от внешних воздействий и поддержания внутренней системы организма. Иммунная система проявляет высокую чувствительность к различным на неблагоприятным факторам среды обитания [2, 3]. Выделяют три основных фактора, предрасполагающих к аллергическим заболеваниям (АЗ): генетический, непосредственный контакт с аллергеном и внешние средовые факторы. Патологические состояния, связанные с нарушениями иммунной системы, могут возникать под воздействием неблагоприятных химических соединений, что является проблемой современной медицины [4, 5].

Дестабилизация окружающей среды включает в себя изменение окружающей человека среды обитания, что вызывает ухудшение условий жизни и здоровья населения. Загрязнение воздуха и изменение климата способствуют возникновению и обострению аллергического ринита, астмы [6]. Увеличение концентрации и распределения загрязнителей воздуха, таких как озон, оксид азота и другие летучие органические химические вещества, связаны с изменением климата и ростом промышленности. Появляется всё больше данных, свидетельствующих о том, что переносимые по воздуху загрязнители окружающей среды могут быть частично ответственны за значительный рост аллергических респираторных заболеваний, наблюдаемый в промышленно развитых странах за последние несколько десятилетий [7]. Современные исследования показывают, что аллергические реакции и чувствительность могут вызываться не только пищевыми аллергенами, пылью растений и животными, но также различными химическими соединениями, включая поллютанты воздушной среды: формальдегид, фенол, бенз(а)пирен и др. [8]. Формальдегид (2-й класс

опасности) при ингаляции адсорбируется в верхних дыхательных путях, превращаясь в формальдегид. Среднесуточное поступление формальдегида в человеческий организм составляет приблизительно 1,5–5,0 мг с пищей, 1,0–5,0 мг с атмосферным воздухом [9]. Никель (первый класс опасности) и его соединения давно известны как активные промышленные аллергены, вызывающие поражения кожи и дыхательных путей [10].

Класс клеточных рецепторов TLR4 (toll-like receptor) распознает консервативные структуры микроорганизмов и стимулирует иммунный ответ на клеточном уровне. Известно, что изменения в генах, кодирующих TLR, могут вызвать дефект в рецепторах, ответственных за передачу сигнала, приводить к развитию воспалительных состояний, включая АЗ [11].

При оценке роли TLR при АЗ необходимо учитывать три основных аспекта: генетическую предрасположенность, влияние окружающей среды, воздействующей на чувствительность к TLR, и сами источники аллергенов, модулирующие TLR-опосредованные аллергические иммунные реакции. Генетическая предрасположенность является основой предрасположенности человека к развитию АЗ. Задействованные гены влияют на общую чувствительность к TLR, включая экспрессию, передачу сигналов и активацию. Факторы окружающей среды, включая курение, загрязнение воздуха и события в раннем детстве (способ родов, грудное вскармливание и воспитание), модулируют реакцию TLR, которая, в свою очередь, влияет на развитие АЗ. Изменения в микробных сообществах в раннем возрасте также влияют на активацию TLR, что приводит к изменению риска развития астмы и аллергии. Аллергены и источники аллергенов, такие как ингаляционные, инъекционные, контактные и пищевые аллергены, взаимодействуют с TLR напрямую или опосредованно через их совместно доставляемые иммуномодулирующие молекулы [12, 13].

Стоит отметить отчётливый тренд: распространённость АЗ увеличилась за последние 2–3 десятилетия, чаще встречается в индустриально развитых странах и более распространена у детей по сравнению со взрослыми [14]. Дети особенно чувствительны к изменениям, происходящим в окружающей среде, в силу несовершенства процессов адаптации и систем детоксикации организма в развивающемся организме [15].

Цель исследования — проанализировать изменения в иммунологическом и генетическом профиле детского населения, проживающего в промышленном районе Пермского края и имеющего в анамнезе АЗ.

Материалы и методы

В иммунологическом обследовании участвовали дети ($n = 146$; 66 девочек, 80 мальчиков) в возрасте 7–9 лет, проживающие в районе воздействия промышленного предприятия. Из общего числа детей была выделена группа наблюдения ($n = 98$; 43 девочки, 55 мальчиков) с диагнозом АЗ: J45.0 Преимущественно аллергическая астма; J30.1 Аллергический ринит, вызванный пылью растений; J30.3 Другие аллергические риниты; T78.4 Аллергия неуточнённая. Группа сравнения состояла из детей ($n = 48$; 23 девочки и 25 мальчика), не имевших в анамнезе АЗ. Средний возраст обследуемых находился в диапазоне от 9 до 13 лет (средний возраст группы наблюдения — $10,24 \pm 0,08$ года, группы сравнения — $10,85 \pm 0,14$ года). Родители или опекуны всех детей подписали добровольное информированное согласие

на участие в исследовании, проведённое в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, пересмотренной в 2013 г. Данное исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 2 от 17.07.2023).

Дополнительные критерии отбора:

- наличие зарегистрированного диагноза АЗ для детей из группы наблюдения;
- для группы наблюдения и сравнения проживание в зоне влияния химических факторов риска не менее 5 лет.

Критерии исключения из исследования:

- несоответствие критериям отбора;
- девиантное поведение, включая психические заболевания.

Предметом исследования являлась биологическая среда (кровь). Для определения абсолютного количества субпопуляций и популяций лимфоцитов использовали флуоресцентно меченные моноклональные антитела, связывающиеся со специфическими рецепторами: CD25, CD284. Использовали проточный цитофлуориметр BD FACSCalibur (Becton Dickinson), данные обрабатывали с помощью программ CELLQuestPro и MultiSET.

Изменения содержания антител класса IgE, специфических к никелю, формальдегиду, табаку, определяли с использованием специализированного аллергосорбентного анализа, включающего реактивы, конъюгированные с пероксидазой. Для идентификации специфических антител к металлам и органическим соединениям применяли каскадную технологию с гаптен-конъюгированным иммуносорбентом. Оптическую плотность оценивали на микропланшетном фотометре Sunrise (Tecan).

Для измерения общего IgE применяли иммуноферментный анализ с использованием тест-системы от компании «Вектор-Бест», на анализаторе EI_x808IU.

Геномным ДНК из венозной крови выделяли сорбентным методом, генетические показатели полиморфизма генов *TLR4* rs1927911 и *GSTP1* *Ile105Val* (rs1695) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, используя флуоресцентные зонды типа TaqMan, детекцию результатов проводили на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad). Праймеры и флуоресцентные зонды были синтезированы в ЗАО «Синтол».

Распределение частот генотипов и аллелей между группами анализировали с помощью критерия χ^2 , вычисляли отношения шансов (OR) и 95% доверительный интервал (CI). Для количественных данных определяли среднее арифметическое и ошибку среднего ($M \pm m$). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента.

Результаты

В биосредах обследуемых детей отмечена избыточная концентрация химических соединений, обладающих свойствами аллергенов: никеля ($0,0064 \pm 0,0010$ мг/дм³; референтный диапазон — 0,0020–0,0023) и формальдегида ($0,0245 \pm 0,0026$ мг/дм³; референтный диапазон — 0,0050–0,0076).

В результате цитометрического исследования крови получены данные, свидетельствующие о достоверной гиперэкспрессии кластеров клеточной дифференцировки CD-иммунограммы (табл. 1). У 85% детей с АЗ выявлен уровень экспрессии TLR с фенотипом CD4⁺CD284⁺-лимфоцитов, превышающий референс в 1,2–1,6 раза ($p = 0,004$).

Таблица 1. Изменения иммунологических показателей у групп детей, проживающих на территории промышленной зоны Пермского края

Table 1. Changes in immunological indices in groups of children living in industrial territories of the Perm region

Показатель Index	Физиологическая норма Physiological norm	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 98	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 48	<i>p</i>
CD284-абсолютные лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³ CD284-absolute lymphocytes, 10 ⁹ /dm ³	0,04–0,20	0,352 ± 0,027	0,226 ± 0,033	0,004
CD25-абсолютные лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³ CD25-absolute lymphocytes, 10 ⁹ /dm ³	0,1–0,3	0,486 ± 0,042	0,274 ± 0,060	0,000
IgE общий, МЕ/см ³ IgE total, IU/cm ³	0–99,9	231,983 ± 23,662	130,420 ± 27,300	0,001
IgE к табаку, усл. ед. IgE to tobacco, с. у.	0–0	0,488 ± 0,010	0,200 ± 0,035	0,000
IgE к никелю, МЕ/см ³ IgE to nickel, IU/cm ³	0–1,55	0,268 ± 0,017	0,157 ± 0,020	0,004
IgE к формальдегиду, МЕ/см ³ IgE to formaldehyde, IU/cm ³	0–1,50	0,259 ± 0,010	0,146 ± 0,020	0,001

Примечание. *p* — достоверность относительно группы сравнения.
Note. *p* — reliability relative to the comparison group.

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей детей, проживающих в зоне влияния предприятия цветной металлургии

Table 2. Comparative analysis of the distribution of frequencies of genotypes and alleles in children living in the zone of influence of non-ferrous metallurgy enterprise

Ген Gene	Генотипы/аллели Genotype/allele	Группа наблюдения Observation group <i>n</i> = 89	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 25	OR (95% CI)
<i>TLR4</i> (rs1927911)	<i>AA</i>	65,75	23,08	4,92 (2,05–11,79)*
	<i>AG</i>	30,14	46,15	0,50 (0,15–1,67)
	<i>GG</i>	4,11	30,77	0,10 (0,02–0,50)
	<i>A</i>	80,82	46,15	6,40 (1,61–25,38)*
	<i>G</i>	19,18	53,85	0,20 (0,08–0,49)
<i>GSTP1 Ile105Val</i> (rs1695)	<i>AA</i>	44	53	0,64 (0,33–1,43)
	<i>AG</i>	44	45	0,96 (0,46–2,02)
	<i>GG</i>	12	2	6,68 (1,02–54,58)**
	<i>A</i>	65	76	0,61 (0,34–1,10)
	<i>G</i>	35	24	1,63 (1,01–2,92)

Примечание. * — уровень значимости, *p* = 0,0002; ** — уровень значимости, *p* = 0,00390.
Note. * — significance level, *p* = 0,0002; ** — significance level, *p* = 0,00390.

Дети группы наблюдения, страдающие различными АЗ, отличались повышенной экспрессией активационного маркера CD3⁺CD25⁺ (в 1,8 раза; *p* = 0,000) относительно группы сравнения. Частота гиперэкспрессии в группе наблюдения составила 35%.

При анализе уровня IgE обнаружено, что 34% детей имели повышенную сенсибилизацию по сравнению с нормой, что в 1,8 раза выше значения IgE общего в группе сравнения (*p* = 0,001).

Уровень специфической реакиновой сенсибилизации IgE к никелю и формальдегиду превышал значения в группе наблюдения в 1,7 и 1,8 раза соответственно. Результаты аллергодиагностики уровня сенсибилизации к облигатным аллергенам показали статистически значимое повышение содержания IgE, специфического к табаку, у 50% детей в группе наблюдения относительно нормы, при этом разница между показателями в обследуемых групп составила 2,4 раза (*p* = 0,000).

По результатам оценки частотности аллелей и генотипов гена *TLR4 A8595G*, контролирующего эффекты врождённого иммунного ответа, ассоциированные с атопией, установлено, что частота *A* дикого аллеля (OR = 6,40; 95% CI = 1,61–25,38; RR = 1,75; *p* < 0,005) и *AA* дикого генотипа (OR = 4,92; 95% CI = 2,051–11,790; *p* < 0,005)

в группе детей с АЗ достоверно выше аналогичных в группе детей без АЗ в 2,8 и 1,8 раза соответственно, наличие которых увеличивает вероятность развития аллергических реакций (табл. 2). Одновременно в группе наблюдения отмечается значимое повышение частоты вариантного генотипа *GG* гена *GSTP1 Ile105Val* (rs1695) в 6 раз (OR = 6,68; 95% CI = 1,02–54,58; *p* < 0,05).

Обсуждение

В результате многих исследований обнаружена связь химического загрязнения окружающей среды и частотой возникновения аллергии [16]. Научное сообщество приходит к выводу, что загрязнители воздуха разрушают эпителий, что приводит к специфическим заболеваниям в любой системе органов, имеющей эпителиальную выстилку [17]. В других исследованиях встречаются данные о повышенном уровне сенсибилизации к металлам-аллергенам (хром, никель, кобальт, марганец), которые определялись у 26,5% из общего количества обследованных детей [18]. У детей с хронической крапивницей зафиксировано достоверно значимое повышение в 6 раз относительно группы контроля экспрессии моноцитами *TLR4* (CD4⁺CD284⁺) [19]. Полученные нами результаты согласуются с ранее опубликованными исследованиями

аллергопрофиля детей, с различными формами аллергии, проживающих в зоне выбросов гаптенных техногенного происхождения (никель). В группе наблюдения выявлено существенное угнетение звеньев клеточного иммунитета и гиперпродукция антител IgE, специфического к никелю [20]. Дети, проживающие в промышленных зонах, подвержены очень высокому риску развития АЗ, астматических, atopических заболеваний и ранней смерти при наличии в атмосфере или почве никеля [21].

Рядом исследователей установлено, что дети, несущие минорный аллель rs1800629 (*TNF*) или rs1927911 (*TLR4*), могут подвергаться более высокому риску развития аллергического ринита. В зарубежных исследованиях показано, что субъекты с генотипом *CC TLR4* rs1927911 имели более высокий риск развития аллергического ринита, чем субъекты с другими генотипами, что является первым сообщением об их взаимосвязи. Генотипы *TLR4 CC*, *CT* и *TT* встречались с частотами 35,2% (449/1274), 48,2% (614/1274) и 16,6% (211/1274) соответственно [22]. В исследовании также показано, что у детей в присутствии формальдегида в биосредах отмечается отягощение клинических проявлений заболеваний респираторного тракта, происходит нарушение адаптации и гомеостаза, включая иммунодефицитный синдром, при котором изменённый аллергостатус является одним из основных проявлений [23]. Установленные особенности полиморфизма

гена второй фазы детоксикации глутатионтрансферазы *GSTP1 Ile105Val* (rs1695) объясняет избыточность контаминации биосред химическими гаптенами (формальдегид, никель) и вероятность участия химических аллергенов в формировании atopии.

Ограничение исследований: наличие зарегистрированного диагноза АЗ для детей из группы наблюдения; проживание в зоне влияния химических факторов риска Пермского края не менее 5 лет.

Закключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с аллергопатологией, которые проживают в районе промышленного производства Пермского края, формируется избыточная контаминация биосред профессиональными аллергенами, а также установлены изменения иммунного профиля, включающие модуляцию экспрессии TLR (CD284, CD25), повышение специфических реактивов к гаптенам (никель, формальдегид). По результатам исследования также были выявлены особенности полиморфизма кандидатных генов и выдвинута гипотеза об участии: гена *TLR4* rs1927911, а именно *A* аллеля и *AA* генотипа, *GG* генотипа гена *GSTP1 Ile105Val* (rs1695) в формировании риска возникновения и развития АЗ у детей, сопряжённых с контаминацией биосред химическими гаптенами.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 4, 6, 7, 11–14, 17, 21, 22 см. References)

1. Полунина Н.В., Пивоваров Ю.П., Милушкина О.Ю. Профилактическая медицина — основа сохранения здоровья. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2018; (5): 5–13. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.058> <https://elibrary.ru/vrcfht>
2. Худайкулова Н.И. Химические и физические факторы и их влияние на иммунную систему организма. *Scientific Progress*. 2022; 3(1): 891–5.
3. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы. *Успехи современной биологии*. 2011; 131(2): 122–34. <https://elibrary.ru/ntrviv>
5. Мельникова К.С., Кувшинова Е.Д., Ревякина В.А. Аллергические заболевания в раннем возрасте. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2021; (2): 141–5. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200813>
8. Маснавиева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудяева И.В., Журба О.М. Гендерные различия сенситизации к формальдегиду у городских подростков с наследственным химическим воздействием. *Экология человека*. 2023; 30(4): 275–85. <https://doi.org/10.17816/humeco133608> <https://elibrary.ru/kmestk>
9. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Костарев В.Г., Ширинкина А.С. Геномные и постгеномные технологии ранней диагностики нарушений здоровья работников, связанных с вредными условиями труда. Пермь; 2022. <https://elibrary.ru/bkqnzz>
10. Тамразова О.Б., Селезнев С.П. Аллергический контактный дерматит на никель. *Медицинский совет*. 2022; 16(3): 121–9. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-121-129> <https://elibrary.ru/qdjvrf>
15. Савченко О.В. Влияние загрязнения окружающей среды тяжёлыми металлами на здоровье детей дошкольного возраста. *Экология человека*. 2018; (3): 16–20. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-3-16-20> <https://elibrary.ru/yrflluc>
16. Тренева М.С., Пампура А.Н. Первичная профилактика atopического дерматита у детей: состояние проблемы и перспективы выхода из кризиса. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94(4): 8–13. <https://elibrary.ru/ukkedt>
18. Попович Ю.Г. Иммунный статус детей с повышенным уровнем сенситизации к металлам-аллергенам. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2014; 14(12): 117–21. <https://elibrary.ru/tkomtf>
19. Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А. Особенности функционирования врожденного иммунитета у детей с хронической крапивницей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022; 21(3): 67–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-67-72> <https://elibrary.ru/eatcms>
20. Ширинкина А.С., Долгих О.В. Особенности иммунологических индикаторных показателей у детей с аллергией, модифицированной контаминацией биосред никелем и полиморфизмом гена детоксикации CYP1B1 rs1131857. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023; 67(6): 519–25. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-6-519-525> <https://elibrary.ru/zonxxj>
23. Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Аминова А.И., Лужецкий К.П. Клинико-лабораторные особенности заболеваний органов дыхания у детей в условиях воздействия фенола и формальдегида. *Вестник Пермского университета. Серия: Биология*. 2012; (2): 79–83. <https://elibrary.ru/nonoro>

REFERENCES

1. Polunina N.V., Pivovarov Yu.P., Milushkina O.Yu. Preventive medicine is a cornerstone of health promotion. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018; (5): 5–11. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.058> <https://elibrary.ru/yxnqlq>
2. Khudaikulova N.I. Important directions for studying the influence of chemical and physical factors on the body's immune system. *Scientific Progress*. 2022; 3(1): 891–5. (in Russian)
3. Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. Neuroendocrine mechanisms for regulation of immune system. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2011; 131(2): 122–34. <https://elibrary.ru/ntrviv> (in Russian)
4. Mazunina A.A., Dolgikh O.V., Luzhetskyy K.P. Genes polymorphism in children with diseases of the nervous system living in the conditions of the far North of Russia. *Adv. Health Sci. Res.* 2022; 42: 148–52. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.220103.030>
5. Melnikova K.S., Kuvshinova E.D., Revyakina V.A. Allergic diseases at an early age. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021; (2): 141–5. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200813> <https://elibrary.ru/wjgnqn> (in Russian)
6. Eguiluz-Gracia I., Mathioudakis A.G., Bartel S., Vijverberg S.J.H., Fuertes E., Comberiati P., et al. The need for clean air: The way

Здоровье детей и подростков

- air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2020; 75(9): 2170–184. <https://doi.org/10.1111/all.14177>
7. Ray C., Ming X. Climate Change and Human Health: A Review of Allergies, Autoimmunity and the Microbiome. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(13): 4814. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134814>
 8. Masnavieva L.B., Efimova N.V., Kudaeva I.V., Zhurba O.M. Gender differences in sensitization to formaldehyde among urban adolescents in relation to parental chemical exposure. *Ekologiya cheloveka*. 2023; 30(4): 275–85. <https://doi.org/10.17816/humeco133608> <https://elibrary.ru/kmestk> (in Russian)
 9. Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Kostarev V.G., Shirinkina A.S. *Genomic and Postgenomic Technologies for Early Diagnosis of Health Disorders of Workers Associated with Harmful Working Conditions [Genomnye i postgenomnye tekhnologii rannei diagnostiki narushenii zdorov'ya rabotnikov, svyazannykh s vrednymi usloviyami truda]*. Perm'; 2022. <https://elibrary.ru/bkqnzz> (in Russian)
 10. Tamrazova O.B., Seleznev C.P. Nickel allergic contact dermatitis. *Meditsinskiy sovet*. 2022; 16(3): 121–9. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-121-129> <https://elibrary.ru/qdjvrf> (in Russian)
 11. Zheng Q., Xu J., Lin Z., Lu Y., Xin X., Li X., et al. Inflammatory factor receptor Toll-like receptor 4 controls telomeres through heterochromatin protein 1 isoforms in liver cancer stem cell. *J. Cell. Mol. Med.* 2018; 22(6): 3246–58. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13606>
 12. Wenger M., Grosse-Kathoefer S., Kraiem A., Pelamatti E., Nunes N., Pointner L., et al. When the allergy alarm bells toll: The role of Toll-like receptors in allergic diseases and treatment. *Front. Mol. Biosci.* 2023; 10: 1204025. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1204025>
 13. Michels K.R., Lukacs N.W., Fonseca W. TLR activation and allergic disease: early life microbiome and treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018; 18(11): 61. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0815-5>
 14. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(1): 41–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>
 15. Savchenko O.V. Environmental heavy metals pollution effect on preschool children's health. *Ekologiya cheloveka*. 2018; (3): 16–20. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-3-16-20> (in Russian)
 16. Treneva M.S., Pampura A.N. Primary prevention of atopic dermatitis in children: current state of problematics and prospects for overcoming the crisis. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015; 94(4): 8–13. <https://elibrary.ru/ukkcdd> (in Russian)
 17. Nanda A., Shahzad S.M., Castillo M., Bernstein J.A. Air pollution effects in allergies and asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2022; 42(4): 801–15. <https://doi.org/10.1016/j.iacl.2022.06.004>
 18. Popovich Yu.G. Immune status of children with increased levels of sensitization to metal allergens. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo slavyanskogo universiteta*. 2014; 14(12): 117–21. <https://elibrary.ru/tkomtf> (in Russian)
 19. Maltsev S.V., Siziakina L.P., Lebedenko A.A. Features of the functioning of innate immunity in children with chronic idiopathic urticaria. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2022; 21(3): 67–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-67-72> <https://elibrary.ru/eatcms> (in Russian)
 20. Shirinkina A.S., Dolgikh O.V. Features of immunological indicators in children with allergy modified by nickel contamination of biomedica and polymorphism of CPOX rs1131857 detoxification gene. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2023; 67(6): 519–25. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-6-519-525> <https://elibrary.ru/zonxxj> (in Russian)
 21. Zahedi A., Hassanvand M.S., Jaafarzadeh N., Ghadiri A., Shamsipour M., Dehcheshmeh M.G. Increased allergic and asthmatic risks in children residing in industrial areas by surveying the pre-inflammatory (IgE, IL-4 and IL-13) biomarkers. *Environ. Health Sci. Eng.* 2022; 20(2): 609–15. <https://doi.org/10.1007/s40201-021-00646-5>
 22. Seo J.H., Kim H.Y., Jung Y.H., Lee E., Yang S.I., Yu H.S., et al. Interactions between innate immunity genes and early-life risk factors in allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2015; 7(3): 241–8. <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.3.241>
 23. Maklakova O.A., Ustinova O.Yu., Aminova A.I., Luzhetskii K.P. Clinical and laboratory features of respiratory diseases in children exposed to phenol and formaldehyde. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya*. 2012; (2): 79–83. <https://elibrary.ru/nonoro> (in Russian)

Информация об авторах

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

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

Долгих Олег Владимирович — доктор мед. наук, проф., зав. кафедрой иммунобиологических методов диагностики ФГБУ ФНЦ МПТ УРЗН, 614045, Пермь, Россия. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Аликина Инга Николаевна — мл. науч. сотр. отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН ФНЦ МПТ УРЗН, 614045, Пермь, Россия. E-mail: alikina.in@mail.ru

Казакова Ольга Алексеевна — ст. науч. сотр., зав. лаб. иммуногенетики ФГБУ ФНЦ МПТ УРЗН, 614045, Пермь, Россия

Information about the authors

Nina V. Zaitseva — MD, PhD, DSci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor of the 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

Alisa S. Shirinkina — junior researcher of the Department of immunobiological diagnostic methods of the 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

Oleg V. Dolgikh — MD, PhD, DSci., Professor, Head of the Department of immunobiological diagnostic methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145> E-mail: oleg@fcrisk.ru

Inga N. Alikina — junior researcher of the Department of immunobiological diagnostic methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2057-9828> E-mail: alikina.in@mail.ru

Olga A. Kazakova — senior researcher, Head of the Laboratory of immunogenetics of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>