

Долгих О.В., Дианова Д.Г., Ширинкина А.С.

## Маркёры аллергии и иммунорегуляции у детей в условиях аэрогенной экспозиции алюминием

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

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Изучение особенностей сенсибилизации и иммунологической реактивности в условиях аэрогенной экспозиции алюминием является актуальным в аспекте ранней идентификации и профилактики формирования риска нарушений иммунологического здоровья детского населения, проживающего в зоне дестабилизации среды обитания.

**Материалы и методы.** Обследованы дети дошкольного возраста ( $n = 353$ ), проживающие на территории Восточной Сибири. Группа наблюдения — дети ( $n = 199$ ), проживающие на сельской территории в зоне влияния выбросов предприятий цветной металлургии, группа сравнения ( $n = 154$ ), проживающие на условно чистой территории. На территории наблюдения среднесуточная доза аэрогенной экспозиции алюминием составила  $0,292 \cdot 10^{-3}$  мг/(кг · сут), на территории сравнения —  $0,0376 \cdot 10^{-3}$  мг/(кг · сут). В работе использовали санитарно-гигиенические, химико-аналитические, иммуноферментные и аллоргосорбентный методы исследования.

**Результаты.** У детей, проживающих в условиях экспозиции алюминием, в биосредах идентифицировано двукратное превышение содержания алюминия относительно группы сравнения ( $p = 0,001$ ). У обследуемых детей с избыточным уровнем алюминия в биосредах отмечена гиперпродукция IgG к алюминию, клеточных фенотипов CD19<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов (в 1,6 раза), NKT-лимфоцитов (в 2 раза) и CD11a<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1,4 раза относительно группы сравнения ( $p = 0,001$ ), что отражает дисбаланс иммунорегуляции и формирование аутоаллергии. По результатам моделирования установлена достоверная зависимость гиперпродукции IgE общего и специфического IgG к алюминию ( $OR = 2,29-5,98$ ; 95%-й ДИ 1,76–9,52), ( $RR = 1,93-2,66$ ; 95%-й ДИ 1,41–3,54).

**Ограничения исследования** обусловлены объемом выборки.

**Заключение.** К маркёрам аллергии и дисбаланса иммунорегуляции у детей в условиях аэрогенной экспозиции алюминием на уровне  $0,292 \cdot 10^{-3}$  мг/(кг · день) и при повышенном содержании алюминия в биологических средах необходимо рекомендовать IgG к алюминию в качестве маркёра специфической реактивности чувствительности к алюминию, а также минорный кластер клеточной дифференцировки скурфин (CD11a<sup>+</sup>), отражающие вероятность формирования риска развития иммунологической дезадаптации и аутоенсибилизации ( $OR = 2,29-5,98$ ;  $RR = 1,93-2,66$ ).

**Ключевые слова:** аэрогенная экспозиция; алюминий; иммунорегуляция; CD11a<sup>+</sup>; IgG к алюминию

**Соблюдение этических стандартов.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике «Локальный этический комитет ФБУН «ФНЦ ИППТ УРЗН» № 2 от 22.03.2022 г. Все родители (законные представители) обследуемых детей подписали информированное согласие на их участие в исследовании.

**Для цитирования:** Долгих О.В., Дианова Д.Г., Ширинкина А.С. Маркёры аллергии и иммунорегуляции у детей в условиях аэрогенной экспозиции алюминием. Гигиена и санитария. 2024; 103(6): 591–596. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-6-591-596> <https://elibrary.ru/puyesv>

**Для корреспонденции:** Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: oleg@fcrisk.ru

**Участие авторов:** Долгих О.В. — разработка концепции исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи; Дианова Д.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Ширинкина А.С. — сбор и обработка данных, таблицы. Все соавторы рассмотрели результаты и одобрили окончательный вариант рукописи.

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

**Финансирование.** Исследование выполнялось в рамках научно-исследовательской работы НИОКТР № 121081900041–3, рег. № ИКРБС, и не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 08.04.2024 / Принята к печати: 19.06.2024 / Опубликовано: 17.07.2024

Oleg V. Dolgikh, Dina G. Dianova, Alisa S. Shirinkina

## Markers of allergy and immunoregulation in children under conditions of aerogenic exposure to aluminum

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

### ABSTRACT

**Introduction.** The study of sensitization under conditions of aerogenic exposure to aluminum is relevant for preventing the formation of the risk of disorders of the immunological health in the child population.

**Materials and methods.** Preschool three hundred fifty three children living in Eastern Siberia were examined. Observation group included 199 children living in the zone exposed to emissions from non-ferrous metallurgy enterprises, comparison group — 154 children living in a “conditionally clean” area. In the observation area, the average daily dose of aerogenic exposure to aluminum was  $0.292 \cdot 10^{-3}$  mg/(kg · day), in the comparison area —  $0.0376 \cdot 10^{-3}$  mg/(kg · day). The work used sanitary-hygienic, chemical-analytical, enzyme-linked immunosorbent and allergosorbent research methods.

**Results.** In children living under conditions of aluminum exposure, a twofold excess of aluminum content was identified in biological environments relative to the comparison group ( $p = 0.001$ ), hyperproduction of IgG to aluminum, CD19<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> lymphocytes (1.6 times), and NKT lymphocytes (2 times) and CD11a<sup>+</sup> lymphocytes 1.4 times ( $p=0.001$ ) was noted, which reflects an imbalance of immunoregulation and the formation of autoallergy. A significant relationship was established between hyperproduction of total IgE and IgG to aluminum ( $OR=2.29-5.98$ ; 95% CI 1.76–9.52), ( $RR=1.93-2.66$ ; 95% CI: 1.41–3.54).

**Limitations of the study.** Limited sample size.

**Conclusion.** As markers of allergy and imbalance of immunoregulation in children under conditions of aerogenic exposure to aluminum and with its increased content in biological media, it is necessary to recommend IgG to aluminum as a marker of sensitivity, as well as CD11a<sup>+</sup>, reflecting the likelihood of developing a risk of developing immunological disadaptation and autosensitization (OR = 2.29–5.98), (RR=1.93–2.66).

**Keywords:** aerogenic exposure; aluminum; immunoregulation; CD11a<sup>+</sup>; IgG to aluminum

**Compliance with ethical standards.** The study design was approved by the Local Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, No. 2 from 03/22/2022.

**For citation:** Dolgikh O.V., Dianova D.G., Shirinkina A.S. Markers of allergy and immunoregulation in children under conditions of aerogenic exposure to aluminum. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(6): 591–596. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-6-591-596> <https://elibrary.ru/puyesv> (In Russ.)

**For correspondence:** Oleg V. Dolgikh, MD, PhD, DSci., head of the Dept. of immunobiological diagnostic methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: oleg@fcrisk.ru

**Contributions:** Dolgikh O.V. — development of the research concept, analysis and interpretation of data, editing of the manuscript; Dianova D.G. — development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, writing the manuscript; Shirinkina A.S. — data collection and processing, tables. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: April 8, 2024 / Accepted: June 19, 2024 / Published: July 17, 2024

## Введение

К одним из факторов среды обитания, оказывающих существенное влияние на санитарно-эпидемиологическое благополучие и здоровье населения России, относятся химические факторы [1]. По результатам анализа заболеваемости детского населения на территориях в зоне влияния предприятий алюминиевой промышленности за последние 10 лет отмечен рост заболеваемости болезнями крови, кровеносных органов и нарушениями, вовлекающими иммунный механизм, респираторными инфекциями верхних дыхательных путей и некоторыми другими [2–4].

При поступлении в организм большая часть абсорбированного алюминия выводится через семь дней, однако процесс выведения металла может длиться месяцы. Алюминий способен вызвать иммунорегуляторный дисбаланс, создавая предпосылки для развития отдельных иммуноассоциированных патологий. Концентрация алюминия в сыворотке крови или моче отражает диапазон значений уровня экспозиции и общее содержание металла в организме [5–7]. Алюминий оказывает влияние на развитие болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, эпилепсии, аутизма, болезни Паркинсона [8, 9], амилоидной ангиопатии, дерматитов [6], микроцитарной анемии [10], повышает риск развития артериальной гипертензии, способствует дисбалансу микробиоты кишечника и дисфункции иммунной системы. В моделях *in vivo* и *in vitro* доказано, что алюминиевые адъюванты способствуют дифференцировке наивных CD4<sup>+</sup>-клеток в эффекторные Th2-клетки, причём не поддерживают дифференцировку Th1-клеток [11]. Исследователи установили, что у пациентов, получавших аллерген-специфическую иммунотерапию с адъювантом на основе алюминия, снижался риск развития аутоиммунных патологий [12]. Имеются сообщения о развитии гиперчувствительности замедленного типа или аллергических кожных реакций на вакцины, содержащие соли алюминия [11, 13].

Широкое применение алюминия в различных отраслях промышленности обуславливает хроническое поступление этого элемента в организм и способствует негативному воздействию на здоровье, что обусловило актуальность настоящего исследования. Были изучены эффекты алюминия на иммунорегуляторные показатели и маркёры, характеризующие аллергическую настроенность и сенсибилизацию, у детей младшего дошкольного возраста, подвергшихся воздействию внешнесредовых химических факторов.

**Цель работы** — сравнительная оценка маркёров аллергической реакции и маркёров иммунорегуляции у детей с различным уровнем контаминации биосред алюминием.

## Материалы и методы

В одноцентровое одномоментное эпидемиологическое исследование были включены дети в возрасте от четырёх до семи лет ( $n = 353$ ), проживающие не менее трёх лет на территории Красноярского края, различающиеся по уровню антропогенного воздействия. Исследование на базе ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» выполнено при соблюдении этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (Хельсинкская декларация 1975 г.). Группу наблюдения составили 199 детей (98 мужского пола, 101 женского пола), проживающие на территории, подвергающейся негативному антропогенному воздействию. Группа сравнения сформирована из 154 детей (70 мужского пола, 84 женского пола), проживающих на условно чистой территории. Для детей группы наблюдения средняя суточная доза аэрогенной экспозиции алюминием соответствовала  $0,292 \cdot 10^{-3}$  мг/(кг · день), для обследуемых группы сравнения —  $0,0376 \cdot 10^{-3}$  мг/(кг · день).

**Критерии включения:** дошкольный возраст, отсутствие в анамнезе иммунозависимых и иммуноассоциированных патологий, добровольное согласие родителей (законных представителей) обследуемых детей на их участие в исследовании.

**Критерии исключения:** приём в предшествующие обследованию шесть месяцев лекарственных средств, оказывающих влияние на иммунную систему.

Детекция общего иммуноглобулина Е выполнена методом иммуноферментного анализа на приборе ELx808IU (BioTek, США), специфического иммуноглобулина G к алюминию — аллергосорбентным методом. С применением технологии проточной цитометрии на приборе FACSCalibur (Becton Dickinson, США) выполнена оценка отдельных иммунорегуляторных показателей: CD11a-иммуноциты; клетки, экспрессирующие CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоциты; CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-лимфоциты (NKT); CD19<sup>+</sup>-лимфоциты (реагенты Becton Dickinson, США).

Исследование биологических образцов (моча) осуществлено методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой СТО M25–2016 на масс-спектрометре Agilent 7500cx (США).

С помощью статистического критерия Колмогорова — Смирнова проведена проверка распределения количественных данных. Результаты, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). При соответствии данных нормальному распределению использовали *t*-критерий Стьюдента. Данные с распределением, отличающимся от нормального, представлены в виде медианы

Таблица 1 / Table 1  
Содержание алюминия в биосредах (моча) обследуемых детей,  
*M* ± *m*

Aluminum content in biological media (urine) of examined children, *M* ± *m*

| Группа обследования<br>Study group                                                        | Алюминий, мг/дм <sup>3</sup><br>Aluminum, mg/dm <sup>3</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Референтный интервал / Reference interval                                                 | 0.0065 ± 0.0035                                              |
| Группа сравнения / Comparison group<br>( <i>n</i> = 154)                                  | 0.0049 ± 0.0004                                              |
| Доля проб выше референтных значений, %<br>Proportion of samples above reference values, % | 1.4                                                          |
| Группа наблюдения / Observation group<br>( <i>n</i> = 199)                                | 0.0114 ± 0.001*                                              |
| Доля проб выше референтных значений, %<br>Proportion of samples above reference values, % | 89.9                                                         |
| <i>p</i>                                                                                  | < 0.001                                                      |
| χ <sup>2</sup>                                                                            | 270.12                                                       |
| <i>p</i> <sup>1</sup>                                                                     | < 0.001                                                      |

Примечание. Здесь и в табл. 2: *p* – при сравнении данных между группами по средним (*p* < 0,05); *p*<sup>1</sup> – уровень значимости различий доли проб выше референтных значений (*p* < 0,05); \* – при сравнении данных с референтным интервалом (*p* < 0,05).  
Note: Here and in Tabl 2: *p* – when comparing data between groups based on average (*p* < 0.05); *p*<sup>1</sup> – level of significance of differences in the proportion of samples above the reference values (*p* < 0.05), \* – when comparing data with a reference interval (*p* < 0.05).

и значений 25-го и 75-го перцентилей (*Me*; *P*<sub>25</sub>; *P*<sub>75</sub>), 95%-го доверительного интервала для медианы (95% ДИ). В случае отклонения от нормального распределения для сравнения данных использовали *U*-критерий Манна – Уитни. Сравнение выборочных данных с референтным уровнем выполнено с использованием *T*-критерия Уилкоксона. Категориальные переменные описаны в виде относительных частот (%). Проверка нулевых гипотез об отсутствии различий между долями проводилась с помощью критерия хи-квадрат (χ<sup>2</sup>). Выполнен расчёт относительного риска (*RR*) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Уровень значимости, на котором выполнялась проверка нулевых гипотез, принимался равным 0,05. Процедуры статистического анализа данных осуществляли с использованием пакета Statistica 7.0 (StatSoft, США).

Результаты

Обнаружено, что у экспонированных детей в биосредах (моча) концентрация алюминия превышает референтный уровень и достоверно (*p* < 0,001) в 2,3 раза превышает значения, зарегистрированные в образцах мочи обследуемых группы сравнения (табл. 1). Выявлено, что у детей группы наблюдения доля проб мочи с избыточным содержанием алюминия составила 89,9% против 1,4% в группе сравнения (*p* < 0,001). У детей, экспонированных алюминием, болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, выявлялись практически в два раза чаще, чем у неэкспонированных детей: 30,39% (46 человек) и 53,77% (107 человек) соответственно; *p* < 0,001). Эпидемиологическими исследованиями установлена связь между повышенным содержанием алюминия в моче и развитием болезней системы крови (D50–D89) у детей, проживающих вблизи крупных источников промышленных предприятий (*OR* = 2,73; 95% ДИ 1,75–4,25).

Оценка специфической сенсибилизации продемонстрировала, что в сыворотке крови детей, проживающих на

Таблица 2 / Table 2  
Маркёры аллергии у детей с различным уровнем алюминия  
в моче, *Me* (*P*<sub>25</sub>; *P*<sub>75</sub>); 95%-й ДИ

Allergy markers in children with different levels of aluminum in urine,  
*Me* (*P*<sub>25</sub>; *P*<sub>75</sub>); 95% CI

| Группа обследования<br>Study group                                                        | IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup><br>Total IgE, IU/cm <sup>3</sup> | IgG к алюминию, у.е.<br>IgG to aluminum c.e. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Референтный интервал<br>Reference interval                                                | 0–24.9                                                         | 0–0.1                                        |
| Группа сравнения<br>Comparison group<br>( <i>n</i> = 154)                                 | 29.40<br>(12.20; 65.20)<br>20.78–76.56                         | 0.1<br>(0; 0.11)<br>0–0.13                   |
| Доля проб выше референтных значений, %<br>Proportion of samples above reference values, % | 24.7                                                           | 25.6                                         |
| Группа наблюдения<br>Observation group<br>( <i>n</i> = 199)                               | 40.00<br>(14.00; 107.90)*<br>29.00–108.00                      | 0.16<br>(0.08; 0.25)*<br>0.10–0.27           |
| Доля проб выше референтных значений, %<br>Proportion of samples above reference values, % | 47.7                                                           | 67.3                                         |
| <i>p</i>                                                                                  | 0.080                                                          | < 0.001                                      |
| χ <sup>2</sup>                                                                            | 19.66                                                          | 60.83                                        |
| <i>p</i> <sup>1</sup>                                                                     | < 0.001                                                        | < 0.001                                      |

территории с негативным антропогенным воздействием, достоверно (*p* < 0,001) в 1,6 раза повышена концентрация специфического к алюминию IgG относительно верхней границы референтного интервала и значений, полученных у детей, проживающих на условно чистой территории (табл. 2). У детей группы наблюдения уровень IgE общий и IgG к алюминию относительно референтного диапазона повышен практически в каждой второй пробе (*p* < 0,001). Расчёт отношения шансов демонстрирует связь между содержанием алюминия в биосредах и увеличением продукции общего иммуноглобулина Е и специфического иммуноглобулина G к алюминию у экспонированных детей (*OR* = 2,29; 95% ДИ = 1,76–4,41 и *OR* = 5,98; 95% ДИ = 3,75–9,52 соответственно). Установлено, что риск развития аутоаллергии повышается до 2,7 раза в условиях контаминации биосред алюминием (для IgE общий *RR* = 1,93; 95% ДИ = 1,41–2,64; IgG к алюминию (*RR* = 2,66; 95% ДИ = 1,99–3,54).

Сравнительная оценка иммунорегуляторных показателей продемонстрировала, что у детей группы наблюдения по отношению к показателям детей группы сравнения достоверно (*p* < 0,001–0,09) в 2 раза увеличено среднее значение процентного и абсолютного содержания NKT-лимфоцитов и в 1,6 раза – абсолютного числа CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов (табл. 3). Доля проб с превышением абсолютного содержания NKT-лимфоцитов, а также лимфоцитов, экспрессирующих CD19-рецептор и CD8-рецептор, относительно референтных значений в группе сравнения составляет по 8,8% при отсутствии превышений в пробах группы сравнения (χ<sup>2</sup> = 6,62; *p* = 0,011). Обнаружено, что у детей с избыточным содержанием в биосредах алюминия процентное содержание CD11a<sup>+</sup>-лимфоцитов статистически значимо (*p* < 0,05) в 1,4 раза выше верхней границы референтного диапазона и значений, установленных в группе сравнения. Во всех пробах биосред детей, проживающих в зоне дестабилизации среды обитания, отмечено превышение CD11a<sup>+</sup>-клеток относительно референтных значений (χ<sup>2</sup> = 46,49; *p* < 0,001).

Таблица 3 / Table 3

Маркёры иммунорегуляции у детей с различным уровнем алюминия в моче, *Me* (*P*<sub>25</sub>; *P*<sub>75</sub>); 95%-й ДИ  
Markers of immunoregulation in children with different levels of aluminum in urine, *Me* (*P*<sub>25</sub>; *P*<sub>75</sub>); 95% CI

| Показатель<br>Index                                                         | Референтный интервал<br>Reference range | Группа сравнения<br>Comparison group | Группа наблюдения<br>Observation group | <i>p</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------|
| NKT, %                                                                      | 5–27                                    | 5.00 (4.00; 7.00)<br>2.50–7.50       | 10.00 (8.00; 14.00)<br>6.50–19.00      | < 0.001  |
| NKT, 10 <sup>9</sup> /л (10 <sup>9</sup> /L)                                | 0.09–0.59                               | 0.14 (0.08; 0.18)<br>0.07–0.21       | 0.29 (0.21; 0.49)<br>0.20–0.67         | < 0.001  |
| CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л (10 <sup>9</sup> /L)                 | 0.09–0.66                               | 0.24 (0.18; 0.32)<br>0.21–0.40       | 0.33 (0.23; 0.43)<br>0.25–0.51         | 0.009    |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л (10 <sup>9</sup> /L) | 0.19–1.14                               | 0.64 (0.49; 0.77)<br>0.50–0.78       | 1.00 (1.00; 1.04)<br>0.99–1.04         | < 0.001  |
| CD 11a <sup>+</sup> , %                                                     | 2.05–2.95                               | 2.92 (1.80–2.80)<br>0.99–3.00        | 4.03 (3.00–4.44)*<br>2.00–5.20         | < 0.001  |

Примечание. \* – при сравнении данных с референтным интервалом (*p* < 0,05).  
Note: \* – when comparing data with a reference interval (*p* < 0.05).

Обсуждение

Сведения о роли алюминия для организма человека противоречивы. Некоторые авторы приводят доводы о необходимости алюминия для полноценного функционирования организма [14], однако другие исследователи отрицают данное утверждение, полагая, что алюминий не имеет физиологической функции в организме человека [15]. Негативные эффекты зависят от количества поступившего металла, скорости поступления, распределения в тканях, достигнутой концентрации и скорости выведения [7, 15].

В моделях *in vivo* показано, что алюминийсодержащие соединения вызывали дифференцировку Т-лимфоцитов по пути Th2, гиперпродукцию IgE, повышение концентрации интерлейкина-5 и интерлейкина-6 [16].

У детей наряду с Th2-девиацией иммунного ответа происходит активация факторов врождённого иммунитета с пролонгацией воспалительного процесса [17]. У детей в раннем возрасте клеточный иммунный ответ в большей степени формируется с привлечением эффекторных клеток, а не с участием Т-клеток памяти [18]. Показано, что количество CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-лимфоцитов, относящихся к эффекторным клеткам врождённого и адаптивного иммунитета, с возрастом увеличивается [19]. Некоторые исследователи утверждают, что уровень экспрессии CD11a на клетках периферической крови зависит от расы человека и территории его проживания, физиологического состояния организма, периода и тяжести болезни [20]. Однако в некоторых исследованиях не установлена связь между тяжестью болезни и уровнем экспрессии CD11a [21]. При избыточном содержании в организме алюминия отмечается активация контактных взаимодействий между цитотоксическими Т-лимфоцитами с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> и естественных киллеров с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> с антигеном. Данные межклеточные взаимодействия эффекторных клеток с гаптенom характеризуют уровень иммунологической реактивности организма в ответ на воздействие. Экспрессия CD11a способствует экспансии и дифференцировке первичных Т-клеток CD8, опосредует стабилизацию иммунологического синапса; костимулирующая функция увеличивает пролиферацию Т-клеток и выработку цитокинов *in vitro*; обеспечивает проникновение лимфоцитов в лимфатические узлы; играет важную роль в развитии реакции гиперчувствительности замедленного типа [22, 23]. Полагают, что увеличение количества клеток периферической крови, экспрессирующих CD11a, повышает уровень иммунологической реактивности организма, в результате чего активируются механизмы киллинга клеток-мишеней NK-клетками и цитотоксическими лимфоцитами (эффекторными клетками) [24, 25]. Экспериментально

*in vitro* и *in vivo* продемонстрирована прямая корреляционная зависимость сверхэкспрессии CD11a на CD4<sup>+</sup>-клетках и активности аутоиммунного процесса [26]. В модели *in vivo* показано, что молекула CD11a, опосредуя хоминг Th2-лимфоцитов, способствовала развитию аллергического воспаления дыхательных путей у мышей [27]. Результаты данного исследования показали, что в условиях избыточного содержания в биосредах алюминия повышается количество клеток, экспрессирующих рецепторы клеточной дифференцировки CD11a<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup>, характеризующие изменение иммунорегуляции в условиях экспозиции алюминием [28].

Заключение

Оценка особенностей формирования состояния качества микрокомпонентного состава биосред детей выявила статистически значимое (*p* < 0,001) превышение более чем на 100% уровня алюминия в моче обследуемых, проживающих в регионе влияния вредных выбросов заводов цветной металлургии (дети группы наблюдения), относительно значений, зафиксированных у детей, проживающих на относительно не загрязнённой отходами промышленных источников городской территории (группа сравнения). Оценка заболеваемости выявила, что у обследуемых детей 4–7 лет, группы наблюдения статистически значимо (*p* < 0,001) на 20% чаще диагностированы болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, по отношению к детям группы сравнения. Отношение шансов показывает связь между контаминацией биосред алюминием и болезнями класса III (МКБ-10) у обследуемых группы сравнения. По результатам оценки профиля специфической сенсибилизации в пробах детей наблюдения идентифицирован специфический к алюминию IgG, статистически значимо (*p* < 0,001) превышающий 60%-й верхний предел референтного интервала и среднегрупповое значение, выявленное у обследуемых группы сравнения. По результатам математического моделирования установлена статистически значимая зависимость гиперпродукции IgE общего и увеличение титра антител класса G к алюминийсодержащим аддуктам, обусловленное повышенным содержанием в моче алюминия (*OR* = 2,29–5,98; 95%-й ДИ = 1,76–9,52; *RR* = 1,93–2,66; 95%-й ДИ = 1,41–3,54).

Обнаружены особенности иммунорегуляции у обследуемых детей при повышенном содержании алюминия в моче, характеризующиеся статистически значимым (*p* < 0,001–0,09) увеличением на 100% количества NKT-лимфоцитов, до 60% CD19<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-иммунокомпетентных клеток относительно значений, установленных у детей с содержанием

алюминия в моче в пределах референтных границ. Процентное содержание клеток, позитивных по CD11-маркёру, у детей группы наблюдения статистически значимо ( $p < 0,001$ ) до 40% выше величин, идентифицированных у детей группы сравнения.

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали, что у детей, проживающих в зоне аэрогенной экспозиции алюминием в суточной дозе  $0,292 \cdot 10^{-3}$  мг/(кг · день), возникает дисбаланс микроком-

понентного состава биосред (алюминий в моче), избыточно повышается иммунорегуляторный потенциал — активация гуморального звена иммунного ответа (гиперпродукция IgG к алюминию в 1,6 раза), наблюдается повышение активности эффекторных клеток, в том числе с интегриновым фенотипом (скурфин), что приводит к формированию риска развития сенсибилизации организма (иммуноглобулин E общий, иммуноглобулин G, специфический к алюминию) ( $RR = 1,93-2,66$ ).

## Литература

(п.п. 5, 7–13, 15–24, 26, 27 см. References)

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году». М.; 2023.
2. Ефимова Н.В., Донских И.В., Зароднюк Т.С., Горнов А.Ю. Оценка и прогноз заболеваемости подростков, проживающих в зоне влияния производства алюминия. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; 54(4): 44–9. <https://elibrary.ru/scevlx>
3. Устинова О.Ю., Валина С.Л., Штина И.Е., Кобякова О.А., Макарова В.Г. Особенности заболеваемости детей, проживающих в зоне влияния предприятий по производству глинозема. *Здоровье населения и среда обитания — ЗНУСО*. 2019; (1): 19–23. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-310-1-18-23> <https://elibrary.ru/fpuhjt>
4. Скупневский С.В., Иванов Д.В. Воздействие алюминия и его соединений на функции органов и тканей человека (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023; 17(1): 110–24. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2023-1-3-7> <https://elibrary.ru/vgrxrm>
5. Кутай В.Е., Цыганков В.Ю. Физико-химические свойства и распространение алюминия в окружающей среде, влияние на живые организмы, снижение его токсического действия. *Медицинский академический журнал*. 2021; 21(2): 25–36. <https://doi.org/10.17816/MAJ64912> <https://elibrary.ru/jqstpg>
6. Шугалей И.В., Гарабаджиу А.В., Илюшин М.А., Судариков А.М. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы. *Экологическая химия*. 2012; 21(3): 172–86. <https://elibrary.ru/stgsyt>
7. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В., Вершинская А.А., Барышникова М.А., Девришов Д.А. и др. Модуляция экспрессии молекул адгезии на клетках периферической крови у мышей СВА при гепатоканцерогенезе. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020; (1): 42–6. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-05> <https://elibrary.ru/azwiis>
8. 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>
9. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022». Moscow; 2023. (in Russian)
10. Efimova N.V., Donskikh I.V., Zorodnyuk T.S., Gornov A.Yu. Assessing and forecasting morbidity of adolescents living in area influenced by aluminium production. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2014; 54(4): 44–9. <https://elibrary.ru/scevlx> (in Russian)
11. Ustinova O.Yu., Valina S.L., Shtina I.E., Kobayakova O.A., Makarova V.G. Features of children's morbidity living in area of influence enterprises for alumina production. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya — ZNiSO*. 2019; (1): 19–23. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-310-1-18-23> <https://elibrary.ru/fpuhjt> (in Russian)
12. Skupnevskii S.V., Ivanov D.V. The effect of aluminum and its compounds on the functions of human organs and tissues (review article). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie*. 2023; 17(1): 110–24. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2023-1-3-7> <https://elibrary.ru/vgrxrm> (in Russian)
13. Renke G., Almeida V.B.P., Souza E.A., Lessa S., Teixeira R.L., Rocha L., et al. Clinical outcomes of the deleterious effects of aluminum on neurocognition, inflammation, and health: A review. *Nutrients*. 2023; 5(9): 2221. <https://doi.org/10.3390/nu15092221>
14. Kutai V.E., Tsygankov V.Yu. The physicochemical properties and distribution of aluminum in the environment, the effect on living organisms, the reduction of its toxic effect. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2021; 21(2): 25–36. <https://doi.org/10.17816/MAJ64912> <https://elibrary.ru/jqstpg> (in Russian)
15. Zuo Y., Lu X., Wang X., Sooranna S.R., Tao L., Chen S., et al. Correction to: high-dose aluminum exposure further alerts immune phenotype in aplastic anemia patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021; 199(8): 3178. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02412-4>
16. Zhang T., He P., Guo D., Chen K., Hu Z., Zou Y. Research progress of aluminum phosphate adjuvants and their action mechanisms. *Pharmaceutics*. 2023; 15(6): 1756. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061756>
17. Alasfar R.H., Isaifan R.J. Aluminum environmental pollution: the silent killer. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021; 28(33): 44587–97. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14700-0>
18. Hethey C., Hartung N., Wangorsch G., Weisser K., Huisinga W. Physiology-based toxicokinetic modelling of aluminium in rat and man. *Arch. Toxicol.* 2021; 95(9): 2977–3000. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03107-y>
19. Liao Y., Sun L., Nie M., Li J., Huang X., Heng S., et al. Modulation of skin inflammatory responses by aluminum adjuvant. *Pharmaceutics*. 2023; 15(2): 576. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020576>
20. Linneberg A., Jacobsen R.K., Jespersen L., Abildstrøm S.Z. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 413–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.007>
21. Hoffmann S.S., Thieson E.M., Johansen J.D., Hviid A. Risk factors for granulomas in children following immunization with aluminium-adsorbed vaccines: A Danish population-based cohort study. *Contact. Dermat.* 2022; 87: 430–8. <https://doi.org/10.1111/cod.14180>
22. Shugalei I.V., Garabadzhiu A.V., Ilyushin M.A., Sudarikov A.M. Some aspects of the influence of aluminum and its compounds on living organisms. *Ekologicheskaya khimiya*. 2012; 21(3): 172–86. <https://elibrary.ru/stgsyt> (in Russian)
23. Hethey C., Hartung N., Wangorsch G., Weisser K., Huisinga W. Physiology-based toxicokinetic modelling of aluminium in rat and man. *Arch. Toxicol.* 2021; 95(9): 2977–3000. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03107-y>
24. Terhune T.D., Deth R.C. Aluminum adjuvant-containing vaccines in the context of the hygiene hypothesis: a risk factor for eosinophilia and allergy in a genetically susceptible subpopulation? *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018; 15(5): 901. <https://doi.org/10.3390/ijerph15050901>
25. Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Exposure to airborne nickel and phenol and features of the immune response mediated by E and G immunoglobulins. *Health Risk Analysis*. 2023; (2): 160–8. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.2.16> <https://elibrary.ru/jqirso>
26. Semmes E.C., Chen J.L., Goswami R., Burt T.D., Pemas S.R., Fouda G.G. Understanding early-life adaptive immunity to guide interventions for pediatric health. *Front. Immunol.* 2021; 11: 595297. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595297>
27. Kaszubowska L., Foerster J., Kmiec Z. NKT-like (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) cells differ from T cells in expression level of cellular protective proteins and sensitivity to stimulation in the process of ageing. *Immun. Ageing*. 2022; 19(1): 18. <https://doi.org/10.1186/s12979-022-00274-z>
28. Mandala W.L. Expression of CD11a, CD11b, CD11c, and CD18 on neutrophils from different clinical types of malaria in Malawian children. *J. Blood Med.* 2022; 13: 1–10. <https://doi.org/10.2147/JBM.S343109>
29. Hameed M.A., Nafady H.A., Mostafa M.I., Sayed D., Obiedallah A.A. Possible role of CD11a in primary immune thrombocytopenia patients on immunosuppressive therapy. *J. Blood Med.* 2021; 12: 197–205. <https://doi.org/10.2147/JBM.S300717>
30. Bose T.O., Pham Q.M., Jellison E.R., Mouries J., Ballantyne C.M., Lefrançois L. CD11a regulates effector CD8 T cell differentiation and central memory development in response to infection with *Listeria monocytogenes*. *Infect. Immun.* 2013; 81(4): 1140–51. <https://doi.org/10.1128/IAI.00749-12>
31. García-Salido A., Cuenca-Carcelén S., Castillo-Robledo A. CD64, CD11a and CD18 leukocytes expression in children with SARS-CoV-2 multisystem inflammatory syndrome versus children with Kawasaki disease: Similar but not the same. *Med. Clin. (Barc)*. 2021; 156(2): 89–91. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.002>
32. Costa A.A., Chatterjee J., Cobb O., Sanapala S., Scheaffer S., Guo X., et al. RNA sequence analysis reveals ITGAL/CD11A as a stromal regulator of murine low-grade glioma growth. *Neuro-Oncology*. 2022; 24(1): 14–26. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab130>
33. Bocharova O.A., Karpova R.V., Bocharov E.V., Vershinskaya A.A., Baryshnikova M.A., Devrishov D.A., et al. Modulation of the adhesion molecules expression on peripheral blood cells in CBA mice during hepatocarcinogenesis. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2020; (1): 42–6. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-05> <https://elibrary.ru/azwiis> (in Russian)
34. Wang Y., Shu Y., Xiao Y., Wang Q., Kanekura T., Li Y., et al. Hypomethylation and overexpression of ITGAL (CD11a) in CD4<sup>+</sup> T cells in systemic sclerosis. *Clin. Epigenetics*. 2014; 6(1): 25. <https://doi.org/10.1186/1868-7083-6-25>
35. Zhu X., Liu B., Ruan Z., Chen M., Li C., Shi H., et al. TMT-based quantitative proteomic analysis reveals downregulation of ITGAL and Syk by the effects of cycloastragenol in OVA-induced asthmatic mice. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022; 2022: 6842530. <https://doi.org/10.1155/2022/6842530>
36. Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. Neuroendocrine mechanisms for regulation of immune system. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2011; 131(2): 122–34. <https://elibrary.ru/ntrviv> (in Russian)

## Информация об авторах

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

**Дианова Дина Гумаровна**, доктор мед. наук, ст. науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН»; 614045, Пермь, Россия; E-mail: dianovadina@rambler.ru

**Ширинкина Алиса Сергеевна**, мл. науч. сотр. лаб. иммуногенетики отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН»; 614045, Пермь, Россия; E-mail: shirinkina.ali@yandex.ru

## Information about the authors

**Oleg V. Dolgikh**, MD, PhD, DSci., head of the Dept. 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

**Dina G. Dianova**, MD, PhD, DSci., senior researcher of the Dept. of immunobiological diagnostic methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0170-1824> E-mail: dianovadina@rambler.ru

**Alisa S. Shirinkina**, junior researcher of the of the Lab. of immunogenetics of the Dept. 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

