



Низкоуровневые аэрогенные экспозиции соединениями хрома как фактор реализации генетического и иммунологического риска формирования аллергического ринита у детей

Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, О.А. Казакова, Т.С. Ганич

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, ул. Монастырская, д. 82, г. Пермь, 614045, Российская Федерация

Резюме

Введение. Формирование аллергических реакций у детей может быть вызвано экспозицией металлами-аллергенами, длительное низкоуровневое ингаляционное поступление которых может запускать процессы гиперчувствительности.

Цель исследования: оценить иммуногенетический риск формирования аллергического ринита у детей в условиях низкоуровневой аэрогенной экспозиции хромом.

Материалы и методы. Выполнено исследование биосред (кровь) 147 школьников, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции хромом на уровне 1,0 ПДКс.г. Деление выборки на две группы выполнено по критерию наличия аллергического ринита (АР) (J30.3) в анамнезе: 61 человек – группа наблюдения; 86 условно здоровых детей – группа сравнения. Для всех детей выполнена оценка уровня хрома в крови, иммунного статуса (IgE общий, IgE специфический, CD8⁺, CD25⁺, CD95⁺, ИЛ1b, ИЛ18), полиморфизма кандидатных генов *PPARA G/C rs4253778* и *SULT1A1 Arg213His rs9282861*.

Результаты. Установлено, что дети с АР относительно условно здоровых детей характеризуются повышением контаминации крови хромом в 1,2 раза, общей сенсибилизации IgE в 3,4 раза, специфической сенсибилизацией по критерию IgE к хрому в 1,2 раза, повышением уровня экспрессии активационных кластеров CD25⁺ лимфоцитов ($R^2 = 0,58$ при $p < 0,01$) и ИЛ-18; снижением экспрессии CD8⁺ и CD95⁺ лимфоцитарных кластеров ($R^2 = 0,51$ при $p < 0,01$). Для детей группы наблюдения выявлены аллели и генотипы, выступающие как факторы, формирующие риск ассоциированных с полиморфизмом кандидатных генов нарушений (RR = 1,2–1,8): С аллель гена *PPARA* (OR = 2,51; CI: 1,28–4,94); А аллель (OR = 1,90; CI: 1,19–3,03) и генотип АА (OR = 2,47; CI: 1,16–5,24) гена *SULT1A1*.

Выводы. Установлено, что условия низкоуровневой аэрогенной экспозиции соединениями хрома на уровне 1,0 ПДКс.г. приводят к избыточной контаминации биосред хромом и дисбалансу иммунологического профиля на фоне SNP (однонуклеотидные полиморфизмы) генов детоксикации *SULT1A1 Arg213His rs9282861* (А аллель) и антиоксидации *PPARA G/C rs4253778* (С аллель) и формируют риск (RR = 1,2–1,8) развития у детей аллергического ринита (J30.3). Рекомендуется для задач ранней диагностики и последующей профилактики развития у детей АР (J30.3) в условиях низкоуровневой аэрогенной экспозиции соединениями хрома использовать следующие индикаторные показатели: IgE специфический к хрому, уровень экспрессии лимфоцитарных кластеров CD8⁺, CD25⁺, CD95⁺, цитокин ИЛ-18, полиморфизмы кандидатных генов детоксикации *SULT1A1* и антиоксидации *PPARA*.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, хром, гены *PPARA*, *SULT1A1*, CD, ИЛ, IgE специфический к хрому.

Для цитирования: Зайцева Н.В., Долгих О.В., Казакова О.А., Ганич Т.С. Низкоуровневые аэрогенные экспозиции соединениями хрома как фактор реализации генетического и иммунологического риска формирования аллергического ринита у детей // Здоровье населения и среда обитания. 2025. Т. 33. № 8. С. 29–35. doi: 10.35627/2219-5238/2025-33-8-29-35

Low-Dose Exposures to Airborne Chromium Compounds as a Factor Promoting Genetic and Immunological Risks of Allergic Rhinitis in Children

Nina V. Zaitseva, Oleg V. Dolgikh, Olga A. Kazakova, Tatyana S. Ganich

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Street, Perm, 614045, Russian Federation

Summary

Introduction: Respiratory allergies in children can be induced by metal allergens, a long-term low-dose inhalation exposure to which can trigger hypersensitivity reactions.

Objective: To assess immunological and genetic risks of developing allergic rhinitis in children exposed to low airborne chromium concentrations.

Materials and methods: We tested blood samples of 147 schoolchildren experiencing chronic exposure to airborne chromium at the average annual maximum permissible level for blood chromium levels, the immune state (total IgE, specific IgE, CD8⁺, CD25⁺, CD95⁺, IL-1b, and IL-18), polymorphism of the candidate genes *PPARA G/C rs4253778* and *SULT1A1 Arg213His rs9282861*. The sample was divided into two groups: the observation group including 61 children with allergic rhinitis (J30.3) in the medical history and the reference group of 86 hay fever-free controls.

Results: We established that the children suffering from allergic rhinitis had 1.2 times higher blood chromium levels, 3.4 times higher total IgE sensitization, 1.2 times higher chromium-specific IgE sensitization, elevated expression of the activation clusters of CD25⁺ lymphocytes ($R^2 = 0.58$ at $p < 0.01$) and IL-18 but reduced expression of CD8⁺ and CD95⁺ lymphocyte clusters ($R^2 = 0.51$ at $p < 0.01$) compared to the controls. We also found alleles and genotypes posing the risk of health impairments associated with polymorphisms of the candidate genes in the observation group (RR = 1.2–1.8), namely the C allele of the *PPARA* gene (OR = 2.51; CI: 1.28–4.94); the A allele (OR = 1.90; CI: 1.19–3.03), and AA genotype (OR = 2.47; CI: 1.16–5.24) of the *SULT1A1* gene.

Conclusions: We established that the low-dose exposure to airborne chromium compounds at the average annual MPL accounts for excessive chromium concentrations in biological fluids and imbalance of the immunological profile against single nuclear polymorphisms of the detox gene *SULT1A1 Arg213His rs9282861* (the A allele) and antioxidant gene *PPARA G/C rs4253778* (the allele C) and poses risks (RR = 1.2–1.8) of allergic rhinitis for the exposed children. We suggest that chromium-specific IgE, levels of expression of CD8⁺, CD25⁺, CD95⁺ lymphocyte clusters, IL-18, polymorphisms of the candidate detox *SULT1A1* and antioxidant *PPARA* genetic variations should be used for early diagnosis and subsequent prevention of hay fever in children upon low-dose exposure to airborne chromium compounds.

Keywords: allergic rhinitis, children, chromium, *PPARA* gene, *SULT1A1* gene, CD, IL, chromium-specific IgE.

Cite as: Zaitseva NV, Dolgikh OV, Kazakova OA, Ganich TS. Low-dose exposures to airborne chromium compounds as a factor promoting genetic and immunological risks of allergic rhinitis in children. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2025;33(8):29–35. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2025-33-8-29-35

Введение. Состояние качества атмосферного воздуха современных мегаполисов регулируется установленными нормативами предельно допустимых выбросов¹ производственных предприятий и автотранспорта, однако длительная низкоуровневая экспозиция некоторыми химическими соединениями представляет угрозу для здоровья населения.

В перечень веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования в области охраны окружающей среды, входит такой широко распространенный тяжелый металл, как хром², имеющий высокий потенциал токсического, в том числе аллергенного и канцерогенного, воздействия [1].

Даже при нормативном содержании хрома в атмосфере крупных городов, принимая во внимание возможность его кумулятивного эффекта в человеческом организме, нельзя исключить вероятность возникновения отложенных эффектов на различные органы и системы [2].

Одним из таких эффектов может выступать развитие аллергического ринита (АР) [1]. АР – это воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, вызванное гиперчувствительностью иммунной системы, включающее сложную цепь иммунных событий, начиная с сенсибилизации, высвобождения медиаторов воспаления, увеличения проницаемости кровеносных сосудов и заканчивая развитием симптомов аллергии в виде зуда, отечности слизистых и выделения водянистого секрета, что существенно ухудшает качество жизни человека [3].

Причинами АР могут быть как внешние химические факторы, так и генетическая предрасположенность.

Хром – важный элемент, обладающий множеством функций в организме, однако его влияние на здоровье человека неоднозначно. В своей 6-валентной форме этот металл становится чрезвычайно опасным, вызывая мутации в структуре ДНК, а с восстановленной 3-валентной формой металла связывают возникновение аллергических реакций. Металл в организме не может находиться в инертном состоянии и образует ковалентные связи с различными молекулами, включая белки, что ведет к разрыву водородных связей и замещению металлов в лигандах. В результате нарушается конформация молекул, частично или полностью утрачивается функция белков [4].

Хром генерирует активные формы кислорода (АФК), подавляющие активность пероксисомальных ферментов и нарушающие PPAR-зависимую регуляцию метаболизма жирных кислот. Пероксисомы сами являются генераторами АФК, в них локализован целый ряд ферментов, связанных с метаболизмом перекиси водорода [5], которые при взаимодействии с металлами переменной валентности обладают способностью генерировать высоко реакционно-активные свободные гидроксильные радикалы [6]. Пероксисомальные рецепторы играют ключевую роль в регуляции метаболизма липидов, деток-

сикации и антиоксидантной защите. Ген *PPARα* (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha) и сами пероксисомальные рецепторы регулируют воспаление и иммунный ответ, подавляя экспрессию провоспалительных цитокинов. Хром повышает чувствительность клеток к инсулину, что может косвенно воздействовать на активность пероксисом через контроль уровня глюкозы, приводя к активации *PPARα* для мобилизации энергетических ресурсов [7].

Несмотря на то что хром хорошо изучен и известны механизмы его токсического действия, процесс развития аллергии, вызванный соединениями хрома, остается неясным из-за сложности иммунного ответа и отсутствия прямого пути воздействия. Известно, что хром способен активировать инфламасому – белковый комплекс, стимулирующий созревание и секрецию провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18, вызывающих пироптоз (особую форму программируемой клеточной гибели), что опосредует врожденный иммунный ответ и развитие воспаления.

Хром оказывает значительное влияние на изменение иммунного ответа, проявляясь в иммуностимулирующих или иммуносупрессивных процессах. Его воздействие на Т- и В-лимфоциты, макрофаги, выработку цитокинов и общий иммунный ответ лежит в основе его эффектов гиперчувствительности [8, 9].

Важно отметить, что переход валентности Cr(VI) до Cr(III), происходящий в организме, сопровождается образованием реакционноспособных промежуточных продуктов, которые совместно с окислительным стрессом, окислительными повреждениями тканей и каскадом клеточных событий, включая модуляцию гена, регулирующего апоптоз (TP53), приводят к формированию аллергического воспаления.

Так как хром попадает в организм в виде различных химических форм, некоторые из них могут быть токсичны для организма, особенно при переходе валентностей, в результате чего подключается система глутатион S-трансфераз (GST), однако в случае включения тиоловых групп хром связывается с ними, образуя комплексы спиртоподобных веществ, детоксикация которых возможна только с участием сульфотрансфераз (SULT), ускоряющих процесс остаточного выведения токсиканта. Ген *SULT* и сам фермент как продукт его экспрессии ассоциированы с сульфатированием различных субстратов, включая медиаторы воспаления (лейкотриены) и эндогенные и экзогенные соединения. *SULT* могут управлять метилированием и ацетилированием ДНК, а также могут контролировать стабильность мРНК путем сульфатирования ее специфических последовательностей.

Детский организм уязвим перед действием внешних химических факторов. Оценка уровня маркеров эффекта и поиск критически важных одонуклеотидных замен, отражающих индивидуальную чувствительность при воздействии тяжелых металлов (на примере хрома) на организм

¹ Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ (ред. от 26.12.2024) «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». [Электронный ресурс.] Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481/ (дата обращения: 02.07.2025).

² Распоряжение Правительства РФ от 20.10.2023 № 2909-р (ред. от 05.06.2024) «Об утверждении перечня загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования в области охраны окружающей среды и признании утратившими силу некоторых Постановлений Правительства РФ» [Электронный ресурс.] Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_460257/ (дата обращения 02.07.2025).

https://doi.org/10.35627/2219-5238/2025-33-8-29-35
Original Research Article

детей, является актуальной проблемой, подробное изучение которой позволит лучше понять молекулярный механизм развития аллергических реакций на воздействие тяжелых металлов, что позволит разработать эффективные меры профилактики по снижению риска формирования атопических процессов, в том числе аллергического ринита [9–12].

Цель исследования: оценить влияние низкоуровневой аэрогенной экспозиции соединениями хрома на реализацию генетического и иммунологического риска формирования у детей аллергического ринита (J30.3).

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 147 школьников (93 мальчика, 53 девочки), средний возраст которых составил $12,33 \pm 3,02$ года, проживающих на территории крупного промышленного центра Пермского края в условиях хронической аэрогенной экспозиции соединениями хрома на уровнях до 1,0 ПДКс.г. [13] (по данным 2023 г.). Группу наблюдения составил 61 ребенок с диагнозом «аллергический ринит» (J30.3), группа сравнения была сформирована из 86 условно здоровых детей. Все дети учились и проживали на одной территории и посещали одно общеобразовательное учреждение. Исследуемые группы сопоставимы по возрасту, социальному статусу и этнической принадлежности.

Контаминация крови детей хромом была исследована с использованием метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе Agilent 7500сх согласно МУК 4.1.3230–14. Абсолютный и относительный уровень CD-кластеров клеточной дифференцировки определяли методом проточной цитометрии на приборе BD FACSCalibur. Уровень общей и специфической сенсибилизации к хрому (IgE), а также уровень экспрессии цитокинов (ИЛ-18) определяли методом иммуноферментного анализа на приборе BioTec Elx 808. Относительное число эозинофилов оценивали в цельной крови на приборе Mindray BC-30s. Оценка полиморфизма кандидатных генов *PPARA G/C rs4253778* и *SULT1A1 Arg213His rs9282861* выполнена при помощи метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с последующей аллельной дискриминацией на приборе BioRAD CFX96.

Все полученные результаты исследований сформированы в базу данных и подвергнуты статистической обработке при помощи программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel. Результаты представлены в виде X – средней арифметической, SD – стандартного отклонения. Достоверность различий определяли при помощи параметрического критерия t Стьюдента, нормальность распределения – W -критерия Шапиро – Уилка. Оценка вероятности повышения и понижения уровня иммунных маркеров от уровня хрома в крови выполнена при помощи логистической регрессионной модели, где F – критерий Фишера, b_0 – константа, b_1 – регрессионный коэффициент. Оценку надежности модели определяли при помощи R^2 – коэффициента детерминации. Номинативные данные генетических исследований оценивали в онлайн калькуляторе «ГенЭксперт». Для аллели и генотип-ассоциированных моделей использовали критерии: HWE – равновесие Харди – Вайндберга, N – число, % – процент, χ^2 – критерий хи-квадрат, OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал. Увеличение вероятности развития АР при наличии дикой или вариантной аллели оценивалось при использовании критерия RR – относительного риска. Расчет суточных доз при ингаляционном поступлении хрома I в концентрациях, не превышающих нормативное значение ПДКс.г. (менее 0,000008 мг/м³) [13], выполнен в соответствии с нормативно-методической документацией³. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. По результатам химико-аналитических исследований уровня хрома в крови отмечается достоверное превышение фонового уровня в обеих группах в 2,4 и 1,5 раза соответственно. Уровень хрома в крови детей изменялся в пределах 0,001–0,028 мкг/см³, однако в группе наблюдения ($0,007 \pm 0,001$ мкг/см³) уровень хрома был на 57 % выше, чем в группе сравнения ($0,004 \pm 0,001$ мкг/см³). Согласно расчету I для каждого ребенка величина суточной дозы ингаляционного поступления хрома составила до 0,091 мкг/кг в день в 2023 г.

По результатам оценки иммунного профиля у детей с аллергическим ринитом установлено, что группа наблюдения имела достоверно повышенные

Таблица 1. Сравнительный анализ иммунного профиля детей с аллергическим ринитом

Table 1. Comparative analysis of the immune profile of children with allergic rhinitis

Показатель, ед. измерения / Indicator, units of measurement	Норма / Reference range	Группа наблюдения / Observation group	Группа сравнения / Reference group	Достоверность межгрупповых различий (p) / Significance of intergroup differences (p)
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , абс., 10 ⁹ /л / abs., 10 ⁹ /L	0,1–0,3	0,42 ± 0,113*	0,387 ± 0,072*	0,6000
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , отн. / rel., %	13–41	21,66 ± 1,903	24,26 ± 1,718	0,0450
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , отн. / rel., %	15–25	24,64 ± 3,92	28,44 ± 2,725*	0,1070
IgE общий, МЕ/см ³ / Total IgE, IU/cm ³	0–120	305,29 ± 83,347*	66,68 ± 29,136	0,0001
IgE спец. хром, МЕ/см ³ / Chromium-specific IgE, IU/cm ³	0–0,1	0,371 ± 0,058	0,197 ± 0,055	0,0170
ИЛ-18, пг/мл / IL-18, pg/mL	0–270	250,51 ± 48,85	231,89 ± 20,08	0,4820

Примечание: * – достоверность различий с нормой $p < 0,05$.

Note: * $p < 0.05$, compared with the reference range.

³ Р 2.1.10.3968–23 «Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Росаотребнадзора, 2023. 320 с.

уровни общего IgE в 3,4 раза (выше нормы в 6,1 раза, распространенность признака составила 59 %, расчетный недействующий уровень хрома для IgE общ составил 0,0039 мкг/см³). Отмечается достоверное снижение относительного уровня цитотоксических Т-лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ на 12 % (табл. 1).

В группе наблюдения отмечается тенденция к снижению на 15 % относительного числа лимфоцитов CD3⁺CD95⁺ маркеров апоптоза без достижения уровня достоверности, однако отмечается вероятность понижения кластера при увеличении уровня хрома в крови ($R^2 = 0,51$ при $p < 0,01$). Одновременно по отношению к группе сравнения наблюдается вероятность повышения уровня активационных Т-лимфоцитов CD3⁺CD25⁺ на 11 % (отмечается значимое превышение нормы в 1,4 раза, а также высокий процент проб с превышением референтных значений 71 %), что сопровождается вероятностью повышения его экспрессии при увеличении уровня хрома в крови $R^2 = 0,58$ при $p < 0,01$. Оценка показателя специфического иммунного ответа (IgE к хрому) на экспозицию хромом позволила установить превышение референтного уровня в 3,7 раза и значений в группе сравнения в 1,9 раза ($p < 0,05$). Анализ уровня экспрессии ИЛ18, отражающего активность процессов воспаления и прежде всего аутоиммунного характера, показала его соответствие верхней границе референтного диапазона и превышение значений в группе сравнения на 10 % (табл. 1).

По результатам сравнительной оценки частот аллелей и генотипов гена рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, альфа-ядерный рецептор *PPARA* G/C rs4253778 и гена детоксикации второй фазы сульфотрансферазы 1A1 *SULT1A1* Arg213His rs9282861, были установлены достоверные межгрупповые различия. В группе наблюдения отмечается повышение частоты вариантного аллеля С гена пролифератора пероксисом *PPARA*

в 2,2 раза (OR = 2,51; CI:1,28–4,94), являющегося также фактором транскрипции генов, что может увеличить риск развития нарушений детоксикации, антиоксидантной защиты и контроллинга воспалительных процессов в 1,8 раза (RR = 1,81; CI:1,63–2,00), при этом наличие G дикого аллеля и GG генотипа выступает как фактор протекции. Группа наблюдения также характеризуется достоверным повышением частоты вариантного аллеля А (OR = 1,90; CI:1,19–3,03) и генотипа AA (OR = 2,47; CI:1,16–5,24) гена сульфотрансферазы *SULT1A1* в 1,4 и 1,9 раза соответственно, что может увеличить риск нарушений процессов детоксикации в 1,2 раза (RR = 1,19; CI:0,94–1,50), тогда как дикий аллель G выступает в роли фактора протекции (табл. 2).

Таким образом, у детей, проживающих в условиях хронической низкоуровневой аэрогенной экспозиции соединениями хрома на уровне 0,091 мкг/кг в день, формирующей биоаккумуляцию хромом в 2,4 раза превышающую фоновые значения и в 1,6 раза значения группы сравнения, имеющих в анамнезе аллергический ринит, отмечаются следующие особенности иммунного профиля: гиперпродукция реактинов общей и специфической сенсибилизации (IgE общий, IgE специфический к хрому), повышение уровня экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-18, дисбаланс в соотношении апоптотических, активационных и цитотоксических лимфоцитов, опосредованные особенности индивидуальной генетической чувствительности к действию токсиканта, реализуемой в виде нарушения экспрессии фактора транскрипции *PPARA* управляющего, в том числе иммунными реакциями, а также фактора детоксикации второй фазы *SULT1A1*, инактивирующего остаточные концентрации экзогенных гаптенных, в том числе соединений хрома.

Обсуждение. Нами в рамках выполнения данного исследования показаны избыточные значения показателей биоэкспозиции хромом и специфического

Таблица 2. Сравнительная оценка частот аллелей и генотипов кандидатных генов, ассоциированных с развитием АР

Table 2. Frequency of alleles and genotypes of candidate genes associated with the development of allergic rhinitis: comparative assessment

Генотип/Аллель / Genotype/Allele	Наблюдение / Observation group		Сравнение / Reference group		χ^2 (p)	OR (CI)
	N	%	N	%		
<i>PPARA</i> G/C rs4253778						
GG	40,00	65,57*	71,00	82,56	6,69 (0,0097)	0,40 (0,19–0,87)
GC	17,00	27,87	14,00	16,28		1,99 (0,89–4,42)
CC	4,00	6,56	1,00	1,16		5,96 (0,65–54,75)
G	97,00	79,51	156,00	90,70	7,4 (0,0064)	0,40 (0,20–0,78)
C	25,00	20,49*	16,00	9,30		2,51 (1,28–4,94)**
<i>SULT1A1</i> Arg213His rs9282861						
GG	14,00	22,95	32,00	37,21	6,61 (0,0101)	0,50 (0,24–1,05)
GA	25,00	40,98	38,00	44,19		0,88 (0,45–1,70)
AA	22,00	36,07*	16,00	18,60		2,47 (1,16–5,24)**
G	53,00	43,44	102,00	59,30	7,20 (0,0073)	0,53 (0,33–0,84)
A	69,00	56,56*	70,00	40,70		1,90 (1,19–3,03)**

Примечание: * – значимые различия в распределении частот между наблюдением и сравнением, ** – аллель и/или генотип выступают в качестве фактора риска при $p < 0,05$.

Notes: *differences in distribution of frequencies between the observation and reference groups are statistically significant; **allele and/or genotype are risk factors at $p < 0.05$.

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2025-33-8-29-35>
Original Research Article

иммунного ответа по критерию IgE к хрому у детей с диагнозом «аллергический ринит», что может свидетельствовать в пользу гипотезы о наличии у хрома сенсibiliзирующих свойств. В экспериментальных исследованиях на животных, получавших соединения хрома перорально, было показано изменение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в селезенке на фоне дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, что указывает на иммуносупрессивный характер воздействия металла [14]. По результатам наших исследований отмечается дисбаланс активационных кластеров клеточной дифференцировки ($CD3^+CD25^+$; $CD3^+CD95^+$), ассоциированный с увеличением уровня хрома в крови ($R^2 = 0,58$ при $p < 0,01$), а также избыточная экспрессия провоспалительного цитокина ИЛ-18. В исследовании по оценке участия хрома в формировании аллергического и неаллергического ринита была выявлена достоверная ассоциация данных заболеваний с действием хрома по результатам оценки патч-теста, что также коррелируется с полученными в настоящем исследовании результатами (достоверное превышение содержания IgE к хрому референтного уровня в 3,7 раза и значений в группе сравнения в 1,9 раза $p < 0,05$). В исследованиях по генотипированию CNV (общее число копий) гена *SULT1A1* у 14 тысяч пациентов установлена связь с развитием аллергического ринита ($p = 0,028$) [15–17].

Хром играет важную роль в изменении иммунного ответа посредством иммуностимулирующих и иммуносупрессивных процессов, о чем свидетельствует его воздействие на Т- и В-лимфоциты, макрофаги, выработку цитокинов и иммунный ответ, который может вызывать реакции гиперчувствительности [8], что подтверждается настоящими исследованиями, где механизм развития АР вовлечены цитотоксические ($CD3^+CD8^+$), апоптогенные ($CD3^+CD95^+$) и активационные $CD3^+CD25^+$ иммунные маркеры. Транскрипционные факторы, такие как *PPARA*, принимают участие не только в метаболизме липидов, но также участвуют в метаболизме ксенобиотиков в печени, где проявляют заметный иммуносупрессивный/противовоспалительный эффект. В рамках настоящих исследований подтверждено, что недостаточный контроллинг процессов детоксикации полиморфно измененными генами *PPARA G/C rs4253778* и *SULT1A1 Arg213His rs9282861* ведет к формированию избыточной контаминации экзогенными гаптенами на примере хрома, а формируемые низкоуровневой аэрогенной экспозицией соединениями хрома условия избыточной биоэкспозиции хромом ассоциированы с течением аллергического ринита, что не наблюдается в выборке группы сравнения и согласуется с данными, полученными другими авторами [18–22].

Заключение. В настоящей работе представлены результаты изучения особенностей состояния иммунного статуса у детей с аллергическим ринитом, ассоциированного с индивидуальной генетической восприимчивостью кандидатных генов в условиях низкоуровневой аэрогенной экспозицией соединениями хрома.

Показано, что формирование АР (J30.3) сопровождается изменением не только общих для нозологии идентификационных маркеров АР (IgE общий), но и этиопатогенетических и специфических компартментов, вовлечение которых происходит в условиях аэрогенной хронической низкоуровневой (1,0 ПДКс.г.) экспозиции хромом, формирующей избыточную контаминацию биосред хромом (IgE специфический к хрому, $CD8^+$, $CD25^+$, $CD95^+$, ИЛ-18). Результаты проведенных исследований подтверждают гипотезу возрастания риска формирования АР в условиях экспозиции металлами-аллергенами (хром), сопряженных с особенностями индивидуальной генетической чувствительности детей – наличием вариантных аллелей генов *PPARA* и *SULT1A1*, что увеличивает относительный риск (до 1,8 раза) развития негативных эффектов, ассоциированных с полиморфизмом кандидатных генов ($RR = 1,2–1,8$).

Рекомендуется использовать верифицированные настоящим исследованием иммунологические и генетические индикаторные показатели (IgE общий, IgE специфический к хрому, лимфоцитарные кластеры $CD8^+$, $CD25^+$, $CD95^+$, аллель С гена *PPARA G/C rs4253778* и аллель А гена *SULT1A1 Arg213His rs9282861*) в качестве маркеров эффекта и чувствительности для задач ранней диагностики и профилактики формирования аллергического ринита у детей в условиях низкоуровневой аэрогенной экспозиции соединениями хромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пережогин А.Н., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пустовалова О.В. Оценка нарушений со стороны критических органов и систем у детей с повышенным содержанием хрома в крови // Гигиена и санитария. 2021. Т. 100. № 10. С. 1128–1132. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1128-1132
2. Старкова К.Г., Долгих О.В., Эйфельд Д.А., Аликина И.Н., Никоношина Н.А., Челакова Ю.А. Индикаторные показатели особенностей иммунной регуляции у детей в условиях загрязнения среды обитания металлами // Гигиена и санитария. 2019. № 2. С. 178–182. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-178-182
3. Реброва С.А. Аллергический ринит: патогенез, диагностика, лечение // Consilium Medicum. 2023. Т. 25. № 3. С. 147–151. doi: 10.26442/20751753.2023.3.202047
4. Genchi G, Lauria G, Catalano A, Carocci A, Sinicropi MS. The double face of metals: The intriguing case of chromium. *Appl Sci*. 2021;11(2):638. doi: 10.3390/app11020638
5. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. 2014. № 4. С. 13–21.
6. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 4. С. 97–103.
7. Pavesi T, Moreira JC. Mechanisms and individuality in chromium toxicity in humans. *J Appl Toxicol*. 2020;40(9):1183–1197. doi: 10.1002/jat.3965
8. Shrivastava R, Upreti RK, Seth PK, Chaturvedi UC. Effect of chromium on the immune system. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;34(1):1–7. doi: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00596.x

9. Гришина Т.И., Филатова Г.А. Иммунная система человека как механизм обеспечения жизнедеятельности // Вестник РГМУ. 2013. Т. 5-6. С. 96-100.
10. Нугуманова Ш.М. Изучение заболеваемости детского населения при воздействии фактора внешней среды // Вестник Карагандинского университета. Серия «Биология. Медицина. География». 2015. № 3(79). С. 137-141.
11. Старкова К.Г., Долгих О.В., Легостаева Т.А., Ухабов В.М. Риск формирования аллергии и ее иммунные фенотипы у детей с полиморфизмом гена MMP9 Q279R // Анализ риска здоровью. 2022. № 4. С. 168-176. doi: 10.21668/health.risk/2022.4.16
12. Iyer M, Anand U, Thiruvankataswamy S, et al. A review of chromium (Cr) epigenetic toxicity and health hazards. *Sci Total Environ.* 2023;882:63483. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.163483
13. О состоянии и об охране окружающей среды Пермского края в 2023 году: Государственный доклад. Пермь: Министерство природных ресурсов, лесного хозяйства и экологии Пермского края, 2023. С. 222.
14. Михайлова И.В., Смолягин А.И., Красиков С.И., Ермолина Е.В., Боев В.М. Иммунологические и биохимические аспекты воздействия хрома на организм крыс Вистар // Токсикологический вестник. 2015. № 3(132). С. 21-25.
15. Aiyer RG, Kumar G. Nasal manifestation in chromium industry workers. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;55(2):71-73. doi: 10.1007/BF02974605
16. Lin SC, Tai CC, Chan CC, Wang JD. Nasal septum lesions caused by chromium exposure among chromium electroplating workers. *Am J Ind Med.* 1994;26(2):221-228. doi: 10.1002/ajim.4700260207
17. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy.* 2011;1(3):157-167. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.3.157
18. Смолягин А.И., Михайлова И.В., Ермолина Е.В., Красиков С.И., Боев В.М. Экспериментальное исследование влияния бензола и хрома на иммунную систему организма // Экологическая иммунология. 2013. № 1. С. 57-60.
19. Karaulov AV, Smolyagin AI, Mikhailova IV, et al. Assessment of the combined effects of chromium and benzene on the rat neuroendocrine and immune systems. *Environ Res.* 2022;207:112096. doi: 10.1016/j.envres.2021.112096
20. Gelardi M, Guarino R, Taliente S, Quaranta N, Carpentieri A, Passalacqua G. Allergic and nonallergic rhinitis and skin sensitization to metals: Is there a link? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49(3):106-109.
21. Liu J, Zhao R, Ye Z, et al. Relationship of SULT1A1 copy number variation with estrogen metabolism and human health. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;174:169-175. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.08.017
22. Ширинский И.В., Ширинский В.С. Плейотропные свойства PPAR-а: от экспериментов к клинике // Медицинская иммунология. 2021. № 3. С. 439-454. doi: 10.15789/1563-0625-PEO-2222
23. to environmental contamination with metals. *Gigiena i Sanitariya.* 2019;98(2):178-182. (In Russ.) doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-178-182
3. Rebroya SA. Allergic rhinitis: Pathogenesis, diagnosis, treatment: A review. *Consilium Medicum.* 2023;25(3):147-151. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2023.3.202047
4. Genchi G, Lauria G, Catalano A, Carocci A, Sinicropi MS. The double face of metals: The intriguing case of chromium. *Appl Sci.* 2021;11(2):638. doi: 10.3390/app11020638
5. Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova YeV. Role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation. *Obzory po Klinicheskoy Farmakologii i Lekarstvennoy Terapii.* 2014;12(4):13-21. (In Russ.)
6. Uzbekov MG. Lipid peroxidation and antioxidant systems in mental disorders. Part I. *Sotsial'naya i Klinicheskaya Psikhatriya.* 2014;24(4):97-103. (In Russ.)
7. Pavesi T, Moreira JC. Mechanisms and individuality in chromium toxicity in humans. *J Appl Toxicol.* 2020;40(9):1183-1197. doi: 10.1002/jat.3965
8. Shrivastava R, Upreti RK, Seth PK, Chaturvedi UC. Effect of chromium on the immune system. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002;34(1):1-7. doi: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00596.x
9. Grishina TI, Filatova GA. Human immune system as a mechanism for vital activity. *Vestnik Rossiyskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta.* 2013;(5-6):96-100. (In Russ.)
10. Nugumanova ShM. Studying of incidence of the children's population at influence of factors of environment. *Vestnik Karagandinskogo Universiteta. Seriya: Biologiya. Meditsina. Geografiya.* 2015;79(3):137-141. (In Russ.)
11. Starkova KG, Dolgikh OV, Legostaeva TA, Ukhaybov VM. Risk of allergy and its immune phenotypes in children with MMP9 Q279R gene polymorphism. *Health Risk Analysis.* 2022;(4):168-176. doi: 10.21668/health.risk/2022.4.16.eng
12. Iyer M, Anand U, Thiruvankataswamy S, et al. A review of chromium (Cr) epigenetic toxicity and health hazards. *Sci Total Environ.* 2023;882:63483. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.163483
13. [On Environmental Protection in the Perm Krai in 2023: A State Report.] Perm: Ministry of Natural Resources, Forestry and Ecology of the Perm Krai; 2023. (In Russ.)
14. Mikhaylova IV, Smolyagin AI, Kraskov SI, Ermolina EV, Boev VM. Influence of potassium bichromate on biochemical and immunological characteristics of Wistar rats organism. *Toksikologicheskii Vestnik.* 2015;(3(132)):21-25. (In Russ.)
15. Aiyer RG, Kumar G. Nasal manifestation in chromium industry workers. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;55(2):71-73. doi: 10.1007/BF02974605
16. Lin SC, Tai CC, Chan CC, Wang JD. Nasal septum lesions caused by chromium exposure among chromium electroplating workers. *Am J Ind Med.* 1994;26(2):221-228. doi: 10.1002/ajim.4700260207
17. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy.* 2011;1(3):157-167. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.3.157
18. Smolyagin AI, Mikhaylova IV, Ermolina EV, Krasikov SI, Boev VM. Experimental investigation of the influence of benzene and chromium on the immune system of an organism. *Immunologiya.* 2013;34(1):57-60. (In Russ.)
19. Karaulov AV, Smolyagin AI, Mikhailova IV, et al. Assessment of the combined effects of chromium and benzene on the rat neuroendocrine and immune systems. *Environ Res.* 2022;207:112096. doi: 10.1016/j.envres.2021.112096

REFERENCES

1. Perezhogin AN, Zemlyanova MA, Koldibekova YuV, Pustovalova OV. Assessment of violations of critical organs and systems in children with a high content of chromium in the blood. *Gigiena i Sanitariya.* 2021;100(10):1128-1132. (In Russ.) doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1128-1132
2. Starkova KG, Dolgikh OV, Eisfeld DA, Alikina IN, Nikonoshina NA, Chelakova YuA. Indices of peculiarities of immune regulation detected in children exposed

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2025-33-8-29-35>
Original Research Article

20. Gelardi M, Guarino R, Taliente S, Quaranta N, Carpentieri A, Passalacqua G. Allergic and nonallergic rhinitis and skin sensitization to metals: Is there a link? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49(3):106-109.
21. Liu J, Zhao R, Ye Z, et al. Relationship of SULT1A1 copy number variation with estrogen metabolism and human health. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;174:169-175. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.08.017
22. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Pleiotropic effects of PPAR- α – From benchside to bedside. *Meditsinskaya Immunologiya.* 2021;23(3):439-454. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-PEO-2222

Сведения об авторах:

Зайцева Нина Владимировна – академик РАН, д.м.н, профессор, научный руководитель; e-mail: znv@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>.

Долгих Олег Владимирович – д.м.н., заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики; e-mail: oleg@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>.

✉ **Казакова** Ольга Алексеевна – к.б.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией иммуногенетики отдела иммунобиологических методов диагностики; e-mail: chakina2011@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>.

Ганич Татьяна Сергеевна – м.н.с. лаборатории иммуногенетики отдела иммунобиологических методов диагностики; e-mail: ganichtatyana@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2582-162X>.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: *Зайцева Н.В., Долгих О.В., Казакова О.А.*; сбор данных: *Казакова О.А., Ганич Т.С.*; анализ и интерпретация результатов: *Долгих О.В., Казакова О.А.*; обзор литературы, подготовка текста рукописи: *Казакова О.А.* Все авторы рассмотрели результаты и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено на заседании локального этического комитета ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Протокол № 1 от 31.01.2023). От всех участников исследования было получено информированное добровольное согласие.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: соавтор статьи Зайцева Н.В. является членом редакционной коллегии научно-практического журнала «Здоровье населения и среда обитания», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья получена: 29.04.25 / Принята к публикации: 10.08.25 / Опубликована: 29.08.25

Author information:

Nina V. **Zaitseva**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.); Scientific Adviser; e-mail: znv@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>.

Oleg V **Dolgikh**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods; e-mail: oleg@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>.

✉ Olga A. **Kazakova**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Head of the Laboratory of Immunogenetics, Department of Immunobiological Diagnostic Methods; e-mail: chakina2011@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>.

Tatyana S. **Ganich**, Junior Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Department of Immunobiological Diagnostic Methods; e-mail: ganichtatyana@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2582-162X>.

Author contributions: study conception and design: *Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Kazakova O.A.*; data collection: *Kazakova O.A., Ganich T.S.*; analysis and interpretation of results: *Dolgikh O.V., Kazakova O.A.*; bibliography compilation and referencing, draft manuscript preparation: *Kazakova O.A.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: The study complies with the WMA Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (protocol No. 1 of January 31, 2023). Written informed consent was obtained from all research participants.

Funding: This research received no external funding.

Conflict of interest: Prof. Zaitseva is a member of the Editorial Board of the journal *Public Health and Life Environment*; other authors have no conflicts of interest to declare.

Received: April 29, 2025 / Accepted: August 10, 2025 / Published: August 29, 2025