

Старкова К.Г.¹, Долгих О.В.^{1,2,3}, Эйсфельд Д.А.¹, Аликина И.Н.¹, Никоношина Н.А.¹, Челакова Ю.А.¹

ИНДИКАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСОБЕННОСТЕЙ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ МЕТАЛЛАМИ

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь;

³ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», 614990, Пермь

Введение. Техногенное освоение среды обитания определяет необходимость изучения негативного воздействия факторов внешнесредового окружения на здоровье населения.

Цель данной работы – исследование особенностей изменений индикаторных показателей регуляции иммунитета, специфической и неспецифической сенсibilизации у детского населения, проживающего в зоне аэрогенного загрязнения металлами.

Материал и методы. Проведено обследование детей, проживающих в зоне влияния изучаемых факторов риска. Для определения концентраций химических элементов в биосредах использовали масс-спектрометрический анализ. Фагоцитарно активные клетки определяли, используя формализированные эритроциты барана. В сыворотке крови были определены иммуноглобулины различных классов (IgA, IgG и IgM) при помощи реакции радиальной иммунодиффузии. Содержание иммуноглобулина E общего и цитокинов определяли ИФА-методом. Изменение содержания специфических антител иммуноглобулинов G и E к металлам определяли методом аллергосорбентного тестирования с ферментной меткой. Статистический анализ проводился с использованием многофункционального программного обеспечения (Statistica 6.0).

Результаты. У группы наблюдения № 1 повышался уровень загрязнения крови соединениями алюминия и хрома относительно показателей группы сравнения, а также повышение содержания алюминия, марганца, никеля, хрома в крови по сравнению со значениями группы наблюдения № 2. У группы наблюдения № 1 снижались относительные фагоцитарно активные клетки и фагоцитарное число по отношению к норме, к группе сравнения и группе наблюдения № 2. Специфические антитела к металлам превышали референтные значения группы наблюдения № 1 и № 2. Отмечены высокие уровни интерлейкина-8 и интерферона-гамма.

Установлено нарушение клеточного звена иммунитета у группы наблюдения №1. В группе наблюдения №2 изменения иммунной реактивности были выражены в меньшей степени.

Заключение. Показана избыточность контаминации крови соединениями алюминия и хрома, угнетение фагоцитарно активных клеток, повышение специфической сенсibilизации по критерию содержания специфических антител к металлам, а также дисбаланс цитокиновых иммунных медиаторов.

Ключевые слова: иммунная регуляция; фагоцитоз; иммуноглобулины; цитокины; металлы; алюминий.

Для цитирования: Старкова К.Г., Долгих О.В., Эйсфельд 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; 98(2): 178-182. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-178-182>

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, г. Пермь. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.10.2018

Принята к печати 06.02.2019

Starkova K.G.¹, Dolgikh O.V.^{1,2,3}, Eisfeld D.A.¹, Alikina I.N.¹, Nikonoshina N.A.¹, Chelakova Yu.A.¹

INDICES OF PECULIARITIES OF IMMUNE REGULATION DETECTED IN CHILDREN EXPOSED TO ENVIRONMENTAL CONTAMINATION WITH METALS

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;

²Perm State University, Perm, 614990, Russian Federation;

³Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990, Russian Federation

Introduction. The technogenic development of the habitat determines the need of study of the negative impact of environmental factors on public health.

The aim of the work is to study the peculiarities of changes of indices of immune regulation, specific and non-specific sensitization in the children's population, living in conditions of air pollution with metals.

Material and methods. A survey of the children population, living in the exposure zone of the studied risk factors was conducted. Mass spectrometry was used to determine the concentrations of chemical elements in biological media. Phagocytic activity was determined using sheep erythrocytes, serum immunoglobulin concentrations - using radial immunodiffusion, total IgE and cytokine levels - using enzyme immunoassay, specific IgG and IgE antibodies to metals - using allergen sorbent testing method. Statistical analysis was performed using Statistica 6.0.

Results. In the observation group №. 1 the level of blood contamination with aluminum and chromium compounds when compared to the indices of the comparison group was higher, as well as there was a gain in aluminum, manganese, nickel, chromium in the blood level, compared with the values of the observation group №. 2. In the observation group № 1, the relative phagocytosis and phagocytic number were lower in relation to the norm, to the comparison group and the observation group № 2. Specific antibodies to metals exceeded the reference levels in the observation groups № 1 and № 2. The production of interleukin-1beta in the observation groups № 1 and № 2 exceeded the comparison indices; high levels of interleukin-8 and interferon-gamma were noted.

A violation of cellular immunity in the observation group № 1 was established. In observation group № 2, changes in immune reactivity were expressed in a less degree, which was characterized by reduced absolute values of metals sensitivity indices.

Conclusion. *Excessive blood contamination with aluminum and chromium compounds, a decrease in phagocytic activity, an increase in specific sensitization by the criterion for the content of specific antibodies to metals, as well as an imbalance of cytokine immune mediators, were shown.*

Key words: *immune regulation; phagocytosis; immunoglobulins; cytokines; metals; aluminum.*

For citation: Starkova K.G., Dolgikh O.V., Einfeld D.A., Alikina I.N., Nikonoshina N.A., Chelakova Yu.A. Indices of peculiarities of immune regulation detected in children exposed to environmental contamination with metals. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(2): 178-182. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-178-182>

For correspondence: *Oleg V. Dolgikh*, MD, Ph.D., DSci., 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. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Information about the author:

Starkova K.G., <http://orcid.org/0000-0002-5162-9234>; Dolgikh O.V., <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>;

Einfeld D.A., <http://orcid.org/0000-0002-0442-9010>; Alikina I.N., <http://orcid.org/0000-0002-2057-9828>

Nikonoshina N.A., <http://orcid.org/0000-0001-7271-9477>; Chelakova Yu.A., <http://orcid.org/0000-0002-9421-6536>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: October 3, 2018

Accepted: February 6, 2019

Введение

Высокие темпы техногенного освоения окружающей среды определяют необходимость изучения негативного действия факторов внешнесредового окружения на здоровье населения и на состояние регуляторных систем, обеспечивающих адаптационные резервы организма в изменённых условиях существования [1–11]. Особенности изменения параметров иммунной регуляции могут выступать адекватными критериями разработки научно обоснованной системы гигиенических требований, диагностических и лечебно-профилактических мероприятий [12–22].

Проблема загрязнения металлами городской среды в зоне влияния предприятий промышленного комплекса на здоровье населения приводит к формированию патологических тенденций и нарушению механизмов иммунной реактивности посредством токсического действия на иммунокомпетентные клетки как продуцентов растворимых медиаторов, а также генерирует развитие сенсибилизирующих эффектов и проявлений аллергических заболеваний [23–30].

Целью данной работы является исследование особенностей изменений индикаторных показателей регуляции иммунитета, специфической и неспецифической сенсибилизации у детского населения, проживающего в зоне аэрогенного загрязнения металлами.

Материал и методы

Проведено обследование детского населения, постоянно проживающего и посещающего детские дошкольные учреждения в зоне крупного промышленного центра, формирующего отходы комбината цветной металлургии, влияние которого изучается по факторам риска (соединения алюминия, хрома, ванадия, свинца, кремния, марганца). В зависимости от удалённости от источника выбросов выделены две группы наблюдения: дети группы № 1 (131 ребенок (73 мальчика и 58 девочек)) посещают детские дошкольные учреждения, которые находятся на расстоянии 2,38–6,14 км от промышленного узла; группа наблюдения № 2 (93 ребенка (45 мальчиков и 48 девочек)) посещают детские дошкольные учреждения, находящиеся на удалении от промышленного узла 6,79–10,59 км. Ещё одна группа – группа сравнения – сформирована на базе детского населения (51 ребенок (22 мальчика и 29 девочек)), не подвергающегося действию химических фак-

торов риска. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и соматической болезни.

В биосредах была определена массовая концентрация химических элементов методом масс-спектрометрического анализа с индуктивно связанной плазмой (метод ИСП-МС) согласно Стандартам организации (СТО М 25–2017) и Методическим указаниям (МУК 4.1.3161–14, МУК 4.1.3230–14). Концентрацию химических элементов определяли на масс-спектрометре Agilent 7500cx (Agilent Technologies Inc., США).

Исследование фагоцитарной активности клеток изучали с использованием формализированных эритроцитов барана в качестве объектов изучения фагоцитарно активных клеток. Концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А (IgA), М (IgM) и G (IgG) определяли при помощи метода радиальной иммунодиффузии (реакция по Манчини), содержание IgE общего определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе ELx808IU (BioTek, США). Цитокины (интерлейкин-1бета, интерлейкин-8, интерферон-гамма) также определяли методом ИФА, используя тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Специфические антитела IgG к алюминию, ванадию, кремнию, свинцу, специфические антитела IgE к хрому и марганцу определяли с помощью аллелгосорбентного тестирования с ферментной меткой.

Оценку результатов проводили с использованием многофункционального программного обеспечения Statistica 6.0 (Statsoft, США).

Результаты

Результат химического анализа показал повышенное содержание концентраций поллютантов в крови детского населения исследуемой территории. У группы наблюдения № 1 отмечено увеличение уровня металлов в крови в отличие от группы сравнения. Проведено сравнение результатов химического анализа биосред детей между группами наблюдений № 1 и № 2, сформированного в зависимости от посещаемых детьми ДДУ. Выявлено достоверное различие между группой наблюдения № 1 и группой наблюдения № 2. Так, в группе наблюдения № 1 в крови по содержанию алюминия обнаружено 39% проб выше группы наблюдения № 2, марганца – 58% проб также выше группы наблюдения № 2, никеля – 63% проб выше группы наблюдения № 2 и хрома – 54% проб выше группы наблюдения № 2 (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная оценка содержания контаминантов в крови детей ($M \pm m$), мкг/см³

Контаминант	Группа наблюдения		Группа сравнения
	№ 1	№ 2	
Алюминий	0,037 ± 0,007*,**	0,0197 ± 0,0049	0,024 ± 0,006
Хром	0,004 ± 0,0003*,**	0,0033 ± 0,0003	0,0035 ± 0,0003
Марганец	0,010 ± 0,001**	0,007 ± 0,001	0,011 ± 0,001
Никель	0,0039 ± 0,005**	0,0023 ± 0,0004	0,0045 ± 0,009

Примечание. * – достоверно относительно группы сравнения; ** – достоверно относительно группы наблюдения № 2.

Иммунодиагностика детей на территории аэрогенного загрязнения металлами показала существенные сдвиги показателей регуляции иммунитета, которые характеризуются нарастанием специфической и неспецифической сенсибилизации (табл. 2).

Было установлено, что у 68–84% обследованных группы наблюдения № 1 происходило достоверное угнетение относительных фагоцитарно активных клеток, фагоцитарного числа по сравнению с физиологической нормой, а относительно группы контроля – с кратностью изменения в 1,29 и 1,31 раза ($p < 0,05$). Установлено, что показатели фагоцитоза группы наблюдения № 2 по содержанию относительного количества фагоцитарно активных клеток были достоверно снижены у 27% обследованных по кратностям превышения нормы ($p < 0,05$). Наблюдается возрастающая тенденция активности фагоцитов при соотношении со значениями группы сравнения у 22% обследованных. Также выявлена достоверная разница при сравнении показателей групп наблюдения № 1 и № 2 с кратностью понижения в группе наблюдения № 1 в 1,25–1,44 раза ($p < 0,05$).

Анализ статистического показателя *OR* изменения иммунных показателей с ростом концентрации металлов в

биосредах показал угнетение абсолютных и относительных фагоцитарно активных клеток и фагоцитарного числа ($p < 0,05$), однако наблюдается повышение фагоцитарного индекса при повышении концентрации марганца, алюминия и свинца в крови ($R^2 = 0,21–0,55$ при $p < 0,05$).

Наблюдаются изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А (IgA), М (IgM), G (IgG) у 45–73% проб в группе наблюдения № 1 в основном с недостатком иммуноглобулинов классов G (IgG) М (IgM) относительно возрастной нормы ($p < 0,05$). В группе наблюдения № 2 также представлены снижения уровней иммуноглобулинов разных классов IgG, IgA и IgM у 33–65% обследованных относительно возрастной нормы ($p < 0,05$). Были установлены достоверные различия по кратностям превышения нормы. При сравнении групп наблюдения № 1 и № 2 и с группой сравнения достоверных отклонений показано не было.

Анализ статистического показателя *OR* изменения иммунных показателей при росте концентрации поллютантов в биосредах обнаружил достоверное увеличение концентрации иммуноглобулина А при возрастании концентрации алюминия, хрома, марганца, свинца в крови ($R^2 = 0,15–0,87$ при $p < 0,05$).

У групп наблюдения № 1 и № 2 (35% и 26% обследованных детей соответственно) наблюдается увеличение уровня общей сенсибилизации относительно возрастной нормы по содержанию иммуноглобулина Е общего. Однако установить достоверные отличия по отношению к группе сравнения не удалось. У групп наблюдения № 1 и № 2 (70–82 и 69–74% соответственно) показатели специфической сенсибилизации по содержанию специфических антител к металлам (алюминий, ванадий, свинец) достоверно превышали референтные значения ($p < 0,05$). В группе наблюдения № 1, по сравнению с группой сравнения, уровень специфических антител к алюминию превышал значения в 1,5 раза, к марганцу – в 1,96, к свинцу – в 1,64 и хрому – в 2,57 раза. Для группы наблюдения № 2 отмечено увеличение только по критерию иммуно-

Таблица 2

Показатели регуляции иммунитета детского населения в зоне аэрогенного загрязнения металлами ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения	Группа наблюдения		p_1	p_2	p_3
		№ 1	№ 2			
Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	1,713 ± 0,236	1,592 ± 0,272	2,286 ± 0,401	0,511	0,015	0,006
Процент фагоцитоза, %	41,34 ± 3,276	32,659 ± 2,182	42,8 ± 3,463	0,000	0,546	0,000
Фагоцитарное число, у. е.	0,845 ± 0,103	0,643 ± 0,053	0,807 ± 0,093	0,001	0,585	0,003
Фагоцитарный индекс, у. е.	1,985 ± 0,089	1,962 ± 0,069	1,845 ± 0,075	0,691	0,020	0,027
IgG, г/дм ³	10,48 ± 0,528	10,089 ± 0,322	10,305 ± 0,382	0,220	0,591	0,406
IgM, г/дм ³	1,408 ± 0,096	1,313 ± 0,044	1,332 ± 0,056	0,082	0,183	0,609
IgA, г/дм ³	1,431 ± 0,15	1,477 ± 0,104	1,381 ± 0,093	0,615	0,582	0,192
IgE общий, МЕ/см ³	80,99 ± 132,6	64,11 ± 34,65	117,41 ± 127,4	0,802	0,681	0,413
IgE специфический к марганцу, МЕ/см ³	0,159 ± 0,029	0,311 ± 0,042	0,177 ± 0,035	0,000	0,442	0,000
IgE специфический к хрому, МЕ/см ³	0,121 ± 0,028	0,311 ± 0,042	0,118 ± 0,021	0,000	0,866	0,000
IgG специфический к алюминию, у. е.	0,189 ± 0,029	0,283 ± 0,027	0,2 ± 0,028	0,000	0,582	0,000
IgG специфический к ванадию, у. е.	0,244 ± 0,042	0,225 ± 0,026	0,22 ± 0,042	0,445	0,433	0,862
IgG специфический к свинцу, у. е.	0,129 ± 0,031	0,211 ± 0,027	0,202 ± 0,031	0,000	0,002	0,675
Интерлейкин-1бета, пг/см ³	0,541 ± 0,213	3,477 ± 1,734	1,851 ± 0,397	0,001	0,000	0,069
Интерлейкин-8, пг/см ³	6,737 ± 2,123	6,241 ± 1,215	3,917 ± 1,446	0,673	0,031	0,015
Интерферон-гамма, пг/см ³	2,313 ± 0,87	2,9 ± 0,769	1,38 ± 0,591	0,300	0,076	0,003

Примечание. p_1 – достоверность различий группы наблюдения № 1 с показателями группы сравнения; p_2 – достоверность различий группы наблюдения № 2 с показателями группы сравнения; p_3 – достоверность различий группы наблюдения № 1 с показателями группы наблюдения № 2 ($p < 0,05$).

глобулина G специфического к свинцу в 1,57 раз ($p < 0,05$).

С помощью статистического показателя OR изменения иммунных показателей при росте концентрации контаминантов в биосредах установлено достоверное увеличение концентрации иммуноглобулина E (IgE) общего при возрастании концентрации в крови марганца, никеля и хрома ($R^2 = 0,12-0,22$ при $p < 0,05$), а также увеличение концентрации специфического иммуноглобулина E (IgE) к хрому при повышении хрома в крови ($R^2 = 0,23$ при $p < 0,05$).

Исследованные показатели регуляции иммунитета цитокинами у групп наблюдения № 1 и № 2 находились в пределах нормы и показателей в группе сравнения, кроме содержания провоспалительного цитокина интерлейкина-1бета. Содержание этого цитокина достоверно превышало показатели группы контроля в 6,43 раз у группы наблюдения № 1 и в 3,42 раза у группы № 2 ($p < 0,05$). Одновременно при сравнении групп наблюдения № 1 и № 2 отмечены более высокие уровни интерлейкина-8 в группе наблюдения № 1 в 1,59 раз, и интерферона-гамма более чем в 2 раза ($p < 0,05$).

При этом изменение содержания цитокинов коррелирует с ростом концентрации поллютантов в крови обследованных и ассоциировано прежде всего с возрастанием содержания интерлейкина-8, достоверно формируемое превышением концентраций свинца, никеля в крови ($R^2 = 0,12-0,64$ при $p < 0,05$).

Обсуждение

Таким образом, проведенное обследование установило, что у детского населения, проживающего в максимальной близости от промышленного узла в изучаемой зоне (группа наблюдения № 1), отмечалось нарушение клеточного звена иммунитета со снижением фагоцитарно активных клеток по критерию относительных фагоцитарно активных клеток и фагоцитарного числа, развитие гиперчувствительности с возрастанием уровня специфических антител к факторам контаминантного воздействия (IgG к алюминию и свинцу, IgE к хрому и марганцу), включение иммунного медиаторного механизма с активацией провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1бета). В группе детей, проживающих на удалении от зоны загрязнения (группа наблюдения № 2), изменения иммунной реактивности были выражены в меньшей степени, чем в группе наблюдения № 1, что характеризовалось пониженными абсолютными значениями показателей чувствительности к металлам.

Представленная работа требует продолжения с точки зрения подтверждения полученных данных в исследовании детей *in vivo* анализами *in vitro*. Необходимы более углубленные исследования, включающие показатели клеточного адаптивного иммунитета.

Заключение

По результатам выполненного исследования особенностей иммунных показателей у детей, проживающих на территории сочетанного загрязнения металлами и ассоциированной с ним избыточной контаминации крови алюминием в 1,54 и хромом в 1,2 раз по сравнению с группой сравнения, выявлено угнетение показателей фагоцитарно активных клеток, повышение специфической сенсибилизации по критерию содержания специфических антител к металлам, а также нарушение баланса цитокиновых иммунных медиаторов провоспалительного действия. Повышение уровня иммуноглобулина E (IgE) к алюминию и свинцу, иммуноглобулина G к марганцу и хрому, а также активацию уровня цитокинов – интерлейкин-8, интерферон-гамма, интерлейкин-1бета, следует рассматривать в

качестве индикаторных показателей нарушений иммунного ответа у детей при аэрогенном воздействии комбинации соединений алюминия, свинца, марганца, хрома как компонентов отходов комбината цветной металлургии.

Литература

(пп. 8, 14, 16, 17, 20–22 см. References)

1. Зайцева Н.В., Ланин Д.В., Черешнев В.А. *Иммунная и нейроэндокринная регуляция в условиях воздействия химических факторов различного генеза*. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та; 2016: 236.
2. Долгих О.В., Кривцов А.В., Старкова К.Г., Лучникова В.А., Бубнова О.А., Дианова Д.Г., Безрученко Н.В., Вдовина Н.А. Система медиаторов иммунной регуляции как маркеров иммунологических нарушений у школьников в условиях повышенного поступления стронция с питьевой водой. *Анализ риска здоровью*. 2015; 3: 61–7.
3. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Ильина С.В., Степаненко Л.А. Техногенное загрязнение окружающей среды и здоровье населения: анализ ситуации и прогноз. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (6): 507–12.
4. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Кривцов А.В., Горшкова К.Г., Ланин Д.В., Бубнова О.А. Иммунная система и ее генетические ассоциации у детей при комбинированном внешнесредовом воздействии. *Вестник КазНМУ*. 2014; 3 (1): 60–3.
5. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И. *Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания*. Пермь: Книжный формат; 2011: 489.
6. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Землянова М.А., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Характеристика регуляторных систем у детей при воздействии химических факторов среды обитания. *Гигиена и санитария*. 2014; 93 (2): 23–6.
7. Смагулов Н.К. Ажиметова Г.Н. Роль факторов окружающей среды в формировании уровня здоровья населения. *Международный журнал экспериментального образования*. 2013; 11: 57–60.
8. Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания. *Анализ риска здоровью*. 2013; 2: 14–27.
9. Дикопольская Н.Б., Ситдилов Ф.Г. Адаптационные реакции организма детей школьного возраста в условиях загрязненной окружающей среды. *Филология и культура*. 2010; 4 (22): 77–81.
10. Мешков Н.А. Методологические аспекты оценки адаптационной реакции организма на влияние факторов риска окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2012; 5: 87–91.
11. Старкова К.Г., Аликина И.Н., Гусельников М.А., Никоношина Н.А., Кривцов А.В., Перминова И.В. и др. Изменение иммунных регуляторных показателей у детского населения в условиях промышленного загрязнения металлами. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11 (3): 512–4.
12. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Лужецкий К.П., Андреева Е.Е. Особенности иммунной и генетической дезадаптации у детей в условиях избыточной гаптенной нагрузки. *Российский иммунологический журнал*. 2014; 8 (17): 299–302;
13. Долгих О.В., Кривцов А.В., Харахорина Р.А. Иммунные и ДНК-маркеры воздействия техногенной нагрузки. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2012; 4: 240–1.
14. Алексеев Л.П., Хайтов Р.М. Регуляторная роль иммунной системы в организме. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2010; 96 (8): 787–805.
15. Засорин Б.В., Курманалиев О.М., Ермуханова Л.С. Особенности иммунного статуса у населения урбанизированных территорий с повышенным содержанием тяжелых металлов. *Гигиена и санитария*. 2012; 3: 17–9.
16. Рукавишников В.С., Ефимов Н.В. О проблеме выявления экологически обусловленных нарушений здоровья. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН*. 2012; 2(2): 95–8.
17. Даутов Ф.Ф. Влияние загрязнений атмосферного воздуха на аллергическую заболеваемость детей в крупном промышленном городе. *Гигиена и санитария*. 2007; 2: 10–2.
18. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. *Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических элементов*. Пермь: Книжный формат; 2011: 489.
19. Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины. *Гигиена и санитария*. 2014; 5: 5–10.
20. Ревич Б.А. Экологические приоритеты и здоровье: социально уязвимые территории и группы риска. *Экология человека*. 2010; 7: 3–9.
21. Казанцева Л.К., Тагаева Т.О. Состояние окружающей среды и здоровья населения в российских регионах. *Современные исследования социальных проблем*. 2011; 8 (4): 46–59.

29. Белоусова Н.А., Шибков А.А., Байгузин П.А. Анализ состояния здоровья детей и подростков, проживающих в условиях промышленного мегаполиса. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности*. 2013; 2: 38–43.
30. Шибкова Д.З., Семенова М.В., Шибков А.А. Особенности интегративного развития детей, проживающих в зонах экологического неблагополучия. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности*. 2014; 4: 53–62.

References

1. Zaitseva N.V., Lanin D.V., Chereshnev V.A. [Immune and neuroendocrine regulation in the conditions of environmental pollution]. *Perm' : Izdatel'stvo Perm. nats. issled. politekh. universiteta*; 2016: 236. (in Russian)
2. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Starkova K.G., Luchnikova V.A., Bubnova O.A., Dianova D.G., Bezruchenko N.V., Vdovina N.A. Neurotransmitter system of immune regulation as a marker of immunological disorders in pupils in the conditions of increased entry of strontium with drinking water. *Analiz riska zdorov'yu*. 2015; 3: 61–7. DOI: 10.21668/health.risk/2015.3.09.eng (in Russian)
3. Savilov E.D., Anganova E.V., Ilina I.V., Stepanenko L.A. Technogenic environmental pollution and the public health: analysis and prognosis. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95(6): 507–12 (in Russian)
4. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Krivtsov A.V., Gorshkova K.G., Lanin D.V., Bubnova O.A. Immune system and its genetic associations in children with combined external influence. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 3(1): 60–3 (in Russian)
5. Zaitseva N.V., Ustinova O.YU., Aminova A.I. Hygienic aspects of violation of children's health under the influence of chemical environmental factors [Gigienicheskie aspekty narusheniya zdorov'ya detey pri vozdeystvii khimicheskikh faktorov sredi obitaniya]. Perm' : Knizhnyy format; 2011: 489. (in Russian)
6. Lanin D.V., Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Characteristics of regulatory system in children exposed to the environmental chemical factors. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 93(2): 23–6. (in Russian)
7. Smagulov N.K., Azhmetova G.N. Role of factors of environment in formation of health level of the population. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2013; 11-1: 57–60 (in Russian)
8. MacGillivray D.M., Kollmann T.R. The role of environmental factors in modulating immune responses in early life. *Front. Immunol.*, 2014; 5: 434.
9. Zaitseva N.V., May I.V., Kley N.S.V. On the determination and proof of damage to human health due to an unacceptable health risk caused by environmental factors. *Analiz riska zdorov'yu*. 2013; 2: 14–27. (in Russian)
10. Dikopolskaya N.B., Sitdikov F.G. Adaptive reactions of children of the school age in polluted environment. *Filologiya i kul'tura*. 2010; 4(22): 77–81. (in Russian)
11. Meshkov N.A. Assessment of adaptive response on environmental risk factors: methodological factors. *Gigiena i sanitariya*. 2012; 5: 87–91. (in Russian)
12. Starkova K.G., Alikina I.N., Gusel'nikov M.A., Nikonoshina N.A., Krivtsov A.V., Perminova I.V. et al. Changes of immune regulatory markers in children's population under conditions of industrial pollution by metals. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2017; 11(3): 512–4. (in Russian)
13. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Luzhetsky K.P., Andreeva E.E. Characteristics of immune and genetic disadaptation in children under hapten excessive load. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2014; 8(17): 299–302. (in Russian)
14. Dolgikh O., Zaitseva N., Dianova D., Krivtsov A. Molecular markers of apoptosis in industrial workers. *In vivo: international Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research*. 2011; 25(3): 523–4.
15. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Kharakhorina R.A. Immune and DNA markers of exposure to environmental factors. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2012; 4: 240–1 (in Russian)
16. Boverhof D.R., Ladies G., Luebke B. et al. Approaches and considerations for the assessment of immunotoxicity for environmental chemicals: a workshop summary. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2014; 68 (1): 96–107.
17. Duramad P., Holland N.T. Biomarkers of immunotoxicity for environmental and public health research. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2011; 8 (5): 1388–401.
18. Alekseev L.P., Khaitov R.M. Regulatory role of immune system in organism. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2010; 96(8): 787–805. (in Russian)
19. Zasorin B.V., Kurmangaliev O.M., Ermukhanova L.S. Features of the immune status in the population of urban areas with a high content of heavy metals. *Gigiena i sanitariya*. 2012; 3: 17–9. (in Russian)
20. Lehmann I., Sack U., Lehmann J. Metal ions affecting the immune system. *Met. Ions Life Sci*. 2011; 8: 157–85.
21. McKee A.S., Fontenot A.P. Interplay of innate and adaptive immunity in metal-induced hypersensitivity. *Curr. Opin. Immunol*. 2016; 42: 25–30.
22. Ohsawa M. Heavy metal-induced immunotoxicity and its mechanisms. *Yakugaku Zasshi*. 2009; 129 (3): 305–19.
23. Rukavishnikov V.S., Efimova N.V. About the problem of environmental-caused health disorders. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2012; 2(2): 95–8. (in Russian)
24. Dautov F.F. Impact of ambient air pollution on allergic morbidity in children in a large industrial town. *Gigiena i sanitariya*. 2007; 2: 10–2. (in Russian)
25. Onishchenko G.G., Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A. Hygienic indications of the health consequences of external exposure of chemical elements [Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshnesredovoy ekspozitsii khimicheskikh elementov]. Perm' : Knizhnyy format; 2011: 489. (in Russian)
26. Rakhmanin Yu.A., Mikhaylova R.I. Environment and health: priorities for preventive medicine. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 5: 5–10. (in Russian)
27. Revich B.A. Ecological priorities and health: socially vulnerable territories and risk groups. *Ekologiya cheloveka*. 2010; 7: 3–9 (in Russian)
28. Kazantseva L.K., Tagaeva T.O. Environmental and health situation in Russian regions. *Sovremennyye issledovaniya sotsial'nykh problem*. 2011. 8(4): 46–59 (in Russian)
29. Belousova N.A., Shibkov A.A., Bayguzhin P.A. A medical examination of children and adolescents living in industrial cities. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. 2013; 2: 38–43 (in Russian)
30. Shibkova D.Z., Semenova M.V., Shibkov A.A. The integrated development features of children living in zones of ecological trouble. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. 2014; 4: 53–62 (in Russian)