

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРА СИБИРИ

Челакова Ю.А.

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

Резюме. В работе представлены особенности показателей иммунной регуляции и специфической гиперчувствительности у детского населения севера Сибири, проживающего в условиях влияния экстремальных климатогеографических и экзогенных химических факторов риска. Выполнено иммунологическое диагностическое обследование 255 детей, постоянно проживающих в зоне влияния экзогенных гаптен. Группу контроля составили 130 детей, проживающих на территории вне влияния экзогенных химических факторов. Определение сывороточных иммуноглобулинов G, A, M проводили при помощи реакции радиальной иммунодиффузии по Манчини. Определение содержания общего IgE, нейронспецифической энолазы и VEGF проводили с помощью ИФА-метода. Изменение содержания специфического IgG к фенолу и меди и специфического IgE к никелю и бенз(а)пирену определяли в аллергосорбентном тесте с ферментной меткой. Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов проводили методом мембранной иммунофлуоресценции с использованием панели меченых моноклональных антител. Для качественного осуществления статистического анализа данных материал обрабатывался с использованием программы Microsoft® Office Excel 2003 и пакета прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft, США). Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента, оценку зависимостей между признаками — с помощью корреляционно-регрессионного анализа, критерия Фишера. По результатам иммунологических исследований в группе наблюдения отмечаются достоверные изменения в показателях иммунограммы: повышение относительно контрольной группы уровня CD16⁺ клеток-эфффекторов, повышение уровня CD19⁺ абсолютных и относительных лимфоцитов ($p \leq 0,05$), повышение уровня CD25⁺ абсолютных и относительных лимфоцитов ($p \leq 0,05$) и рост уровня CD95⁺T-лимфоцитов относительно нормы и группы контроля ($p \leq 0,05$). Установлен повышенный уровень нейронспецифической энолазы и фактора роста эндотелия сосудов VEGF относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$), что указывает на избыточную активность регуляторных медиаторов с вероятной картированностью в глие и сосудистой интимае у детей группы наблюдения. Достоверно повышен уровень как общей (IgE общий), так и специфической сенсibilизации по критерию иммуноглобулина класса G к фенолу и по критерию иммуноглобулина класса E к никелю и бенз(а)пирену ($p < 0,05$). Достоверно измененные показатели программированной клеточной гибели с одновременной активацией процессов общей и специфической сенсibilизации формируют особенности иммунологического статуса детей, отличающиеся избыточным напряжением компартментов иммунной регуляции в условиях комбинированного влияния климатогеографических и экзогенных химических факторов риска.

Ключевые слова: иммунорегуляция, сенсibilизация, иммунограмма, детское население, химические факторы риска

Адрес для переписки:

Челакова Юлия Александровна
ФБУН «Федеральный научный центр медико-
профилактических технологий управления рисками
здоровью населения»
614045, Россия, г. Пермь, ул. Монастырская, 82.
Тел.: 8 (922) 380-03-38.
E-mail: ChelakovaYu@yandex.ru

Address for correspondence:

Chelakova Yulia A.
Federal Research Center for Medical and Preventive Health
Risk Management Technologies
614045, Russian Federation, Perm, Monastyrskaya str., 82.
Phone: 7 (922) 380-03-38.
E-mail: ChelakovaYu@yandex.ru

Образец цитирования:

Ю.А. Челакова «Особенности иммунной регуляции
и специфической сенсibilизации у детского населения
севера Сибири» // Российский иммунологический
журнал, 2020. Т. 23, № 3. С. 309-314.
doi: 10.46235/1028-7221-400-FOI
© Челакова Ю.А., 2020

For citation:

Yu.A. Chelakova "Features of immune regulation and specific
sensibilization in children of the Northern Siberia", Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 309-314.
doi: 10.46235/1028-7221-400-FOI
DOI: 10.46235/1028-7221-400-FOI

FEATURES OF IMMUNE REGULATION AND SPECIFIC SENSITIZATION IN CHILDREN OF THE NORTHERN SIBERIA

Chelakova Yu.A.

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

Abstract. This paper highlights the features of immune regulation and specific hypersensitivity in children residing in the Northern Siberia being exposed to the extreme climatic and exogenous chemical risk factors. An immunological diagnostic examination of 255 children permanently residing in the region of exogenous hapten exposure was conducted. The control group consisted of 130 children residing on the territory not being exposed to exogenous chemical factors. Level of serum class G, A, M immunoglobulins was assessed by using a Mancini radial immunodiffusion reaction. Amount of total serum IgE, neuron-specific enolase, and VEGF was measured by using the ELISA. Changes in level of IgG specific to phenol and copper as well as IgE specific to nickel and benz(a)pyrene were measured by using enzyme-linked allergosorbent test. Peripheral blood lymphocyte subsets were analyzed by using membrane-bound immunofluorescence with a panel of labeled specific monoclonal antibodies. High-quality statistical data analysis was performed by using Microsoft® Office Excel 2003 software as well as Statistica 6.0 application software package (StatSoft, USA). Statistical significance was determined by using Student's t-test. Relation between signs was estimated by using correlation and regression analysis as well as Fisher's test. Immunological study demonstrated that immunogram parameters were significantly changed in the observation group by containing increased percentage of CD16⁺ effector cells absolute and relative CD19⁺ cell count ($p \leq 0.05$), relative and absolute count of CD25⁺ lymphocytes ($p \leq 0.05$) as well as CD95⁺T cells as compared to the reference values and control group ($p \leq 0.05$). Moreover, level of neuron-specific enolase and VEGF (vascular endothelial growth factor) was increased compared to control group ($p \leq 0.05$). It points that regulatory mediators potentially mapped to the glia and vascular intima in children from the observation group were extremely activated. The level of both total (total IgE) and specific sensitization was significantly increased by assessing immunoglobulin G specific to phenol as well as immunoglobulin E specific to nickel and benz(a)pyrene ($p < 0.05$). Parameters of programmed cell death were significantly altered that was paralleled with simultaneous activation of general and specific sensitization highlighting features of the immunological status in children examined distinguished by excessive stress of immune regulatory arms in case of combined exposure to climate-geographic as well as exogenous chemical risk factors.

Keywords: immunoregulation, sensitization, immunogram, children, chemical risk factors

Введение

Север Сибири — один из наиболее экономически развитых регионов страны. Гидроэнергетика, электроэнергетика на твердом топливе, добыча полезных ископаемых и цветная металлургия занимают лидирующие позиции в структуре промышленного производства [4]. Проблема комбинированного влияния экстремальных климатогеографических и экзогенных химических факторов риска на здоровье детского населения приводит к формированию патологических тенденций [1]. В связи с этим проявляются нарушения механизмов иммунной реактивности посредством токсического действия на иммунокомпетентные клетки, а также возникает развитие сенсibiliзирующих эффектов и аллергических заболеваний [2, 5]. Система иммунной регуляции играет решающую роль в процессе адаптации к измененным условиям среды обитания [3]. Изучение особенностей иммунной реактивности у населения в условиях со-

четания экстремальных природных гаптенных и экзогенных факторов и выявление маркеров иммунных параметров для оценки состояния здоровья необходимо для мониторинга и профилактики развития иммуноопосредованных патологий [6].

Целью работы является оценка особенностей показателей иммунной регуляции и специфической гиперчувствительности у детского населения севера Сибири, проживающего в условиях комбинированного воздействия экстремальных климатогеографических и экзогенных химических факторов риска.

Материалы и методы

В ходе углубленного изучения состояния здоровья детского населения проведено иммунологическое диагностическое обследование 255 детей в возрасте 7-13 лет, постоянно проживающих в зоне влияния экстремальных климатических и экзогенных химических факторов риска. Контрольную группу составили 130 детей в

возрасте от 7 до 13 лет, проживающих вне влияния экзогенных химических факторов.

Определение иммуноглобулинов классов G, A и M в сыворотке крови проводили с помощью радиальной иммунодиффузной реакции по Манчини («Микроген», Россия). Метод основан на специфическом связывании антитела с антигеном.

Определение содержания общего иммуноглобулина E (IgE) проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Изменение содержания специфического иммуноглобулина класса G (IgG) к фенолу и меди, и специфического иммуноглобулина класса E (IgE) к никелю и бенз(а)пирену определяли в аллергосорбентном тесте с ферментной меткой. Идентифицировали специфические реагены с использованием конъюгированных с пероксидазой антител.

Для определения популяций и субпопуляций лимфоцитов: CD25⁺, CD95⁺, CD16⁺ и CD19⁺ использовали метод проточной цитометрии. Сбор данных проводили на проточном цитометре FACS Calibur (Becton Dickinson).

Анализ на содержание онкомаркера-нейрон-специфическая энолаза, а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) определяли согласно протоколу производителя (АО «Вектор-Бест») методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Материал был обработан с помощью программы Microsoft Office Excel 2003 и пакета программ Statistica 6.0 для высококачественного статистического анализа данных (StatSoft, США). Данные обрабатывались по методу вариационной статистики с вычислением среднего арифметического, его стандартной ошибки. Значимость различий определяли по критерию Стьюдента, оценку зависимости между признаками — с использованием корреляционного и регрессионного анализа, критерия Фишера. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные признаки представлены как $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm ошибка среднего). Значимость различий между группами считалась достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам иммунологических исследований в группе наблюдения установлены достоверные разнонаправленные изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов классов A, M и G с преимущественным дефицитом иммуноглобулина класса A (IgA) по отношению к группе контроля в 1,3 раза ($p \leq 0,05$). При этом у 49,7% детей группы наблю-

дения наблюдается повышенное содержание IgM относительно группы контроля ($p \leq 0,05$).

Отмечаются достоверные изменения в показателях CD-иммунограммы: абсолютного и относительного содержания рецепторных маркеров различных фенотипов лимфоцитов. Группа наблюдения имела повышенный относительно контрольной группы уровень CD16⁺ клеток-эффекторов, абсолютных (выше в 2,5 раза) и относительных (выше в 1,5 раза) лимфоцитов, ответственных за противоопухолевый иммунитет; повышенный уровень CD19⁺ абсолютных (выше в 2 раза) и относительных (выше в 2 раза) лимфоцитов ($p \leq 0,05$).

Наблюдается повышенная экспрессия относительно контрольной группы CD25⁺ абсолютных (выше в 2,4 раза) и относительных (выше в 2,3 раза) лимфоцитов, отвечающих за эффективность клеточного ответа ($p \leq 0,05$).

Группа наблюдения характеризуется повышением уровня рецептора клеточной смерти относительных значений CD95⁺T-лимфоцитов, выходящих за пределы верхней границы референтного уровня у 69,2% детей ($p \leq 0,05$), при этом в группе наблюдения также имеется выраженный рост относительных (выше в 2,4 раза) и абсолютных (выше в 2,6 раз) лимфоцитов относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Уровень экспрессии неронспецифической энолазы в группе наблюдения оказался выше данного показателя в контрольной группе (в 1,16 раза) ($p \leq 0,05$), при этом значения показателя находились в пределах нормы.

Зафиксирован повышенный в 1,4 раза относительно контрольной группы уровень фактора роста эндотелия сосудов VEGF ($p \leq 0,05$), что указывает на формирование сосудистых нарушений у детей группы наблюдения (табл. 1).

Отмечается более высокий уровень общей сенсibilизации (IgE общий) в группе наблюдения по отношению к группе контроля в 1,5 раза ($p \leq 0,05$). При этом уровень IgE общего превышает показатель нормы у 54,7% детей группы наблюдения и у 33,1% детей контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Достоверно повышен по отношению к норме уровень специфической сенсibilизации по критерию иммуноглобулина класса G к фенолу (у 66,4 % детей) и меди (у 67,1% детей) ($p < 0,05$). Достоверно повышен по отношению к контролю уровень специфической сенсibilизации по критерию иммуноглобулина класса E к никелю (выше в 1,6 раза), бенз(а)пирену (выше в 2,4 раза) и уровень специфической сенсibilизации по критерию иммуноглобулина класса G к

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА, М±m

TABLE 1. IMMUNOLOGICAL INDICATORS OF THE CHILD POPULATION UNDER THE INFLUENCE OF CHEMICAL RISK FACTORS, M±m

Показатель Indicator	Референтный уровень Reference level	Группа наблюдения Observation group (n = 255)	Контрольная группа Control group (n = 130)
IgM, г/дм³ IgM, g/dm ³	1,26-2,20	1,406±0,055**	1,268±0,102
IgA, г/дм³ IgA, g/dm ³	1,17-2,20	1,437±0,084**	1,872±0,177
CD16⁺CD56⁺ лимфоциты, отн., % CD16 ⁺ CD56 ⁺ lymphocytes, relative, %	5-27	23,500±2,914**	15,308±3,475
CD16⁺CD56⁺ лимфоциты, абс., 10⁹/дм³ CD16 ⁺ CD56 ⁺ lymphocytes, absolute, 10 ⁹ /dm ³	0,09-0,59	0,567±0,484**	0,395±0,111
CD3⁺CD19⁺ лимфоциты, отн., % CD3 ⁺ CD19 ⁺ lymphocytes, relative, %	6-25	14,308±3,015**	7,00±2,25
CD3⁺CD19⁺ лимфоциты, абс., 10⁹/дм³ CD3 ⁺ CD19 ⁺ lymphocytes, absolute, 10 ⁹ /dm ³	0,09-0,66	0,356±0,052**	0,174±0,072
CD3⁺CD25⁺ лимфоциты, отн., % CD3 ⁺ CD25 ⁺ lymphocytes, relative, %	5-12	6,846±1,278**	3,000±3,437
CD3⁺CD25⁺ лимфоциты, абс., 10⁹/дм³ CD3 ⁺ CD25 ⁺ lymphocytes, absolute, 10 ⁹ /dm ³	0,1-0,3	0,177±0,039**	0,074±0,087
CD3⁺CD95⁺ лимфоциты, отн., % CD3 ⁺ CD95 ⁺ lymphocytes, relative, %	15-25	31,692±5,398* **	13,250±8,848
CD3⁺CD95⁺ лимфоциты, абс., 10⁹/дм³ CD3 ⁺ CD95 ⁺ lymphocytes, absolute, 10 ⁹ /dm ³	0,4-0,7	0,840±0,205**	0,322±0,211
Нейронспецифическая энолаза, мкг/дм³ Neuron-specific enolase, mkg/dm ³	0-13	7,837±2,372**	6,762±0,400
VEGF, пг/мл VEGF, pg/ml	10-700	395,042±37,213**	273,423±57,336

Примечание. * – разница достоверна относительно референтного уровня ($p \leq 0,05$); ** – разница достоверна относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Note. *, the difference is significant relative to the reference level ($p \leq 0.05$); **, the difference is significant relative to the control group ($p \leq 0.05$).

ТАБЛИЦА 2. ОСОБЕННОСТИ ОБЩЕЙ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА, М±m

TABLE 2. FEATURES OF TOTAL AND SPECIFIC SENSITIZATION IN CHILDREN UNDER THE INFLUENCE OF CHEMICAL RISK FACTORS, M±m

Показатель Indicator	Референтный уровень Reference level	Группа наблюдения Observation group (n = 255)	Контрольная группа Control group (n = 130)
IgE общий, МЕ/см ³ IgE total, ME/cm ³	0,0-99,9	239,3760±91,9558* **	164,443±49,485
IgG спец. к фенолу, у. е. IgG specific to phenol, с. u.	0,00-0,13	0,219±0,027* **	0,078±0,010
IgG спец. к меди, у. е. IgG specific to copper, с. u.	0,0-0,1	0,183±0,025* **	0,088±0,014
IgE спец. к никелю, МЕ/см ³ IgE special to nickel, ME/cm ³	0,00-1,55	0,100±0,012**	0,064±0,014
IgE спец. к бенз(а)пирену, у. е. IgE special to benzo(a)pyrene, с. u.	0,0-0,3	0,198±0,029**	0,081±0,008

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

фенолу (выше в 2,8 раза) и меди (выше в 2,1 раза) (p < 0,05) (табл. 2).

Заключение

Таким образом, у детей Севера Сибири, проживающих в зоне влияния комбинации экстремальных природных и экзогенных гаптенных факторов риска, выявлена достоверная по отношению к группе контроля избыточная активация клеточного звена иммунитета, выражающаяся в повышении уровня CD16⁺ клеток-эффекторов, CD19⁺ лимфоцитов, CD25⁺ и рецептора клеточной смерти CD95⁺. Отмечается дефицит иммуноглобулинов класса

A на фоне повышенной общей и специфической к экзогенным гаптенам сенсibilизации организма. Достоверно повышенный уровень нейронспецифической энолазы и фактора роста эндотелия сосудов VEGF указывают на избыточную активность регуляторных медиаторов с последующим вероятным формированием нейроэндокринных и сердечно-сосудистых нарушений у детей. Особенности иммунологического статуса детского населения севера Сибири отличаются избыточным напряжением компартов иммунной регуляции в условиях комбинированного влияния климатогеографических и экзогенных химических факторов риска.

Список литературы / References

1. 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. С. 38-43. [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 = Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Ecology and Life Safety*, 2013, no. 2, pp. 38-43. (In Russ.)]
2. 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 с. [Zaitseva N.V., Lanin D.V., Chereshnev V.A. The immune and neuroendocrine regulation in the conditions of influence of chemical factors of various origins]. Perm: Perm National Research Polytechnic University Press, 2016. 236 p.

3. 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). С. 23-26. [Lanin D.V., Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Dolgih O.V., Dianova D.G. Characteristics of regulatory system in children exposed to the environmental chemical factors. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*, 2014, no. 93 (2), pp. 23-26. (In Russ.)]

4. Современный Красноярский край [Электронный ресурс] // Красноярский край. Официальный портал. Режим доступа: <http://www.krskstate.ru/> (дата обращения: 24.05.2020). [Modern Krasnoyarsk territory [Electronic resource]. Krasnoyarsk region. Official portal. Access mode: <http://www.krskstate.ru/> (date of application: 24.05.2020)].

5. 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). С. 512-514. [Starkova K.G., Alikina I.N., Guselnikov 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. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, no. 11 (3), pp. 512-514. (In Russ.)]

6. MacGillivray D.M., Kollmann T.R. The role of environmental factors in modulating immune responses in early life. *Front. Immunol.*, 2014, no. 5, pp. 1-12.

Автор:

Челакова Ю.А. – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и аллергологии ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия

Author:

Chelakova Yu.A., Junior Research Associate, Laboratory of Immunology and Allergology, Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

Поступила 07.07.2020

Принята к печати 01.08.2020

Received 07.07.2020

Accepted 01.08.2020
