

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ МЕТАЛЛАМИ

Долгих О. В., Старкова К. Г., Отавина Е. А.,
Казакова О. А., Гусельников М. А., Жданова И. Г.

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

Выявлены изменения иммунных показателей у детей в условиях промышленного загрязнения металлами, связанные со снижением фагоцитарной активности, угнетением экспрессии CD4 и CD95 и повышением количества CD25⁺- и CD127⁻-лимфоцитов, увеличением содержания IgE общего и специфического IgG к алюминию, активацией синтеза неспецифических медиаторов лейкотриенов C4/D4/E4.

Ключевые слова: лейкотриены, CD-маркеры, металлы

Введение. Активное техногенное освоение среды обитания определяет необходимость проведения комплексного научного изучения особенностей взаимодействия в системе «организм – окружающая среда», которое предполагает выделение маркерных показателей, отражающих степень и специфику внешнесредового воздействия, и разработку алгоритма действия, направленного на предотвращение нарушений иммунной регуляции, опосредованных факторами среды обитания [1, 2]. Средовое загрязнение металлами становится серьезной проблемой, влияющей, в том числе, и на функциональное состояние системы иммунной регуляции. Металлы могут выступать в роли гаптен и в модифицированном состоянии способны инициировать иммунную активность, а также оказывать иммунотоксическое действие, угнетая пролиферацию и активацию клеток иммунной системы [3, 4].

Цель работы – исследование показателей иммунной регуляции у детского населения в условиях средового загрязнения металлами.

Обследовали детское население дошкольного возраста, постоянно проживающее на территории влияния предприятия по производству первичного алюминия, глинозема, фтористых солей, которое сопровождается значительным загрязнением среды обитания, группу наблюдения составили 48 детей в возрасте от 3 до 7 лет (24 мальчика и 24 девочки, средний возраст 5,54±0,103 лет). При этом группа сравнения представлена детьми из «условно чистого»

района, 21 ребенок (9 мальчиков и 12 девочек, средний возраст 5,57±0,177 лет). Группы сопоставимы по полу, возрасту и соматической заболеваемости.

Исследование массовых концентраций химических элементов в биосредах детей проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Особенности иммунной регуляции изучали, определяя показатели фагоцитарной активности, в качестве объектов фагоцитоза использовали формализированные эритроциты барана. Содержание сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, G оценивали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, уровни IgE общего, с помощью иммуноферментного анализа. Количественное исследование цистеиновых лейкотриенов (LTС4/D4/E4) проводили на основе САСТ-теста. Специфические антитела IgG к алюминию исследовали методом аллелгосорбентного тестирования с ферментной меткой.

Фенотипирование лимфоцитов по мембранным CD-маркерам (CD16⁺56⁺, CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD25⁺, CD3⁺CD95⁺, CD127⁻) определяли методом мембранной иммунофлуоресценции с применением панели меченых моноклональных антител на проточном цитометре, суммарно регистрировали не менее 10000 событий.

Статистический анализ полученных результатов проводили методом вариационной статистики, рассчитывали среднее арифме-

тическое (M) и стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, зависимости между признаками выявляли методом корреляционно-регрессионного анализа с расчетом критерия Фишера и коэффициента детерминации (R^2). Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Химико-аналитическое исследование содержания контаминантов в биологических средах детей группы наблюдения показало превышение показателей группы сравнения по содержанию марганца в крови, в среднем в 1,4 раза, у 68 % обследованных (группа наблюдения $0,011 \pm 0,001$ мкг/см³, группа сравнения $0,008 \pm 0,001$ мкг/см³, $p = 0,000$), никеля в среднем в 4,0 раза у 63,8 % проб (группа наблюдения $0,0042 \pm 0,0013$ мкг/см³, группа сравнения $0,001 \pm 0,0004$ мкг/см³, $p = 0,000$), хрома в среднем в 2,8 раза у 70 % проб (группа наблюдения $0,0033 \pm 0,0007$ мкг/см³, группа сравнения $0,0012 \pm 0,0005$ мкг/см³, $p = 0,000$). В то же время в моче детей группы наблюдения выявлены более высокие уровни алюминия, в среднем в 10,0 раз, у 97,7 % обследованных (группа наблюдения $0,041 \pm 0,004$ мкг/см³, группа сравнения $0,004 \pm 0,0022$ мкг/см³, $p = 0,000$), ванадия в 1,4 раза у 54 % проб (группа наблю-

дения $0,0005 \pm 0,00007$ мкг/см³, группа сравнения $0,00035 \pm 0,00011$ мкг/см³, $p = 0,020$), кадмия в 2,9 раза у 91,7 % проб (группа наблюдения $0,00032 \pm 0,00003$ мкг/см³, группа сравнения $0,00011 \pm 0,00003$ мкг/см³, $p = 0,000$).

Иммунологическое обследование детей группы наблюдения показало существенное изменение показателей иммунной регуляции (таблица). Так, при сравнении с физиологической нормой выявлено снижение фагоцитарной активности по абсолютному и относительному количеству фагоцитов у 37,5 % и 52,1 % обследованных соответственно, а также по фагоцитарному числу у 75 % обследованных ($p < 0,05$), различия достоверны по критерию кратности превышения нормы. Кроме того, отмечено снижение указанных показателей относительно группы сравнения, в среднем в 1,7, 1,4 и 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$).

Результаты изучения причинно-следственных связей изменения иммунологических тестов при возрастании уровня контаминантов в биологических средах указывают на достоверное снижение показателей фагоцитоза при увеличении концентрации марганца, никеля, свинца, хрома в крови ($R^2 = 0,17-0,84$ при $p < 0,05$) и повышении содержания алюминия в моче ($R^2 = 0,36-0,57$ при $p < 0,05$).

Таблица. Показатели иммунной регуляции у детей в условиях экспозиции металлами

Показатель	Группа сравнения	Группа наблюдения	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	1,392±0,266	0,96±0,172	0,007
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты,%	40,583±5,284	33,333±4,502	0,036
CD3 ⁺ CD25 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0,128±0,032	0,181±0,039	0,034
CD3 ⁺ CD25 ⁺ -лимфоциты,%	3,5±0,691	6,333±1,25	0,0001
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0,413±0,084	0,391±0,038	0,605
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты,%	12±2,498	13,933±1,573	0,170
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0,04±0,02	0,052±0,012	0,280
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ -лимфоциты,%	1,137±0,446	1,898±0,496	0,021
Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	1,907±0,527	1,105±0,138	0,003
Процент фагоцитоза,%	46,55±6,521	34,125±2,843	0,001
Фагоцитарное число, у.е.	1,055±0,242	0,68±0,072	0,003
IgG, г/дм ³	14,545±0,787	14,315±0,706	0,657
IgM, г/дм ³	2,018±0,477	1,585±0,206	0,098
IgA, г/дм ³	1,605±0,221	1,906±0,196	0,043
IgE общий, МЕ/см ³	71,414±52,467	155,25±79,572	0,087
IgG специфический к алюминию, у.е.	0,096±0,051	0,139±0,06	0,273
LTC4/D4/E4, пг/см ³	45,387±2,825	73,995±10,103	0,017

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий.

Содержание сывороточных иммуноглобулинов А, М и G в среднем соответствовало референтным уровням и значениям группы сравнения за исключением IgA, содержание которого в группе наблюдения достоверно выше, чем в группе сравнения в 1,2 раза ($p < 0,05$). Возрастает вероятность повышения концентрации IgA при увеличении концентрации никеля, хрома в крови ($R^2=0,67-0,74$ при $p < 0,05$) и повышении концентрации алюминия в моче ($R^2=0,08$ при $p < 0,05$).

Установлен повышенный уровень специфической сенсибилизации к алюминию, содержание специфических антител IgG к алюминию было достоверно выше референтного уровня у 37,5% обследованных ($p < 0,05$), различия достоверны по кратностям превышения нормы, и превосходило значения группы сравнения в 1,4 раза, хотя достоверных отличий выявить не удалось.

Одновременно отмечено участие неспецифического медиаторного механизма в развитии иммунных нарушений у детей группы наблюдения. Показано возрастание продукции лейкотриенов C4/D4/E4 в 1,6 раза относительно группы сравнения ($p < 0,05$), хотя превышения референтного уровня выявлено не было.

Не наблюдалось достоверных отклонений показателей CD-иммунограммы относительно референтных уровней, за исключением повышения абсолютного и относительного содержания регуляторного маркера CD25⁺ у 53,3% детей группы наблюдения ($p < 0,05$), а также повышения супрессорной субпопуляции CD4⁺CD25⁺CD127⁻-лимфоцитов у 66,7% обследованных детей ($p < 0,05$), различия достоверны по кратностям превышения нормы. Отмечено снижение количества CD4⁺-лимфоцитов, в среднем в 1,2-1,5 раза, а также достовер-

ное повышение относительного содержания CD127⁻-лимфоцитов в 1,6 раза и CD25⁺-клеток в 1,8 раза относительно группы сравнения ($p < 0,05$). Результаты изучения причинно-следственных связей показали, что при увеличении уровня никеля, свинца, хрома в крови и алюминия в моче возрастает вероятность повышения количества регуляторной субпопуляции CD4⁺CD25⁺CD127⁻-лимфоцитов ($R^2=0,22-0,80$ при $p < 0,05$).

Таким образом, выполненное исследование позволяет выделить перечень маркерных показателей иммунной регуляции у детей, связанные с повышением уровня сывороточных иммуноглобулинов, специфической к металлам и неспецифической сенсибилизации организма, а также показателей клеточной регуляции с целью диагностики и мониторинга состояния иммунологического здоровья при внешнесредовой экспозиции металлами. Показателями факторной нагрузки, достоверно изменяющимися значения параметров иммунной регуляции у обследованной группы, выступили алюминий, марганец, никель, хром, свинец.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смагулов Н. К., Ажиметова Г. Н. Международный журнал экспериментального образования. 2013, 11, 57-60. [Smagulov N. K., Azhimetova G. N. Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. 2013, 11, 57-60.]
2. Duramad P., Holland N. T. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2011, 8 (5), 1388-1401.
3. Долгих О. В., Кривцов А. В., Бубнова О. А., Отавина Е. А., Безрученко Н. В. и др. Гигиена и санитария. 2017, 96(1), 26-29. [Dolgih O. V., Krivtsov A. V., Bubnova O. A., Otavina E. A., Bezruchenko N. V. et al. Gigiena i sanitarija. 2017, 1, 26-29.]
4. Lehmann I., Sack U., Lehmann J. Met. Ions Life Sci. 2011, 8, 157-185.

PECULIARITIES OF IMMUNE REGULATION IN CHILDREN UNDER INDUSTRIAL EXPOSURE TO METALS

Dolgikh O. V., Starkova K. G., Otavina E. A., Kazakova O. A., Gusel'nikov M. A., Zhdanova I. G.

FBUN "Federal scientific center of medico-preventive technologies of risk management to health of the population, Perm, Russia

Changes of immune parameters in children under conditions of industrial metals contamination were associated with a decrease in phagocytic activity, inhibition of CD4 and CD95 expression and an augmentation in the number of CD25⁺ and CD127⁻ lymphocytes, an increase in IgE content of total and specific IgG to aluminum, activation of synthesis of non-specific mediators of leukotrienes C4/D4/E4.

Key words: leukotrienes, CD markers, metals