

УДК 616 – 056.3 – 053.2 – 07:54-3

## КОНТАМИНАЦИЯ БИОСРЕД МАРГАНЦЕМ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Н. В. Зайцева<sup>b</sup>, М. А. Землянова<sup>a</sup>, О. В. Долгих<sup>a</sup>, Т. С. Лыхина<sup>b</sup>,  
А. В. Кривцов<sup>b</sup>, О. В. Пустовалова<sup>b</sup>, Д. Г. Дианова<sup>b</sup>, Д. В. Ланин<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Пермский государственный университет, 614990, Пермь, ул. Букирева, 15; biodean@psu.ru; (342)2396489

<sup>b</sup> Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, 614045, Пермь, ул. Орджоникидзе, 82; root@fcrisk.ru; (342)2372534

Проведена углубленная оценка и выявление особенностей нарушений иммунологического гомеостаза у детей с бронхиальной астмой в условиях контаминантной нагрузки биосред марганцем. Установлены недействующие уровни контаминации и определены диапазоны адаптивных изменений показателей иммунитета, отражающих патогенез сенсibilизации, в соответствии с интенсивностью контаминации марганцем.

**Ключевые слова:** контаминация; биосреды; бронхиальная астма.

### Введение

Распространенность бронхиальной астмы среди детского населения является актуальной для промышленно развитых территорий. Это связано в значительной степени с низким качеством атмосферного воздуха в результате выбросов загрязненных отходов стационарными и передвижными источниками. В составе промышленных выбросов в атмосферу содержатся токсичные компоненты, характеризующиеся политропным повреждающим действием на организм, в том числе марганец, который в качестве гаптена обладает алергизирующими свойствами (Вредные..., 1989).

Для задач ранней диагностики, повышения эффективности профилактики и лечения хронических заболеваний дыхательных путей с аллергическим компонентом у детей представляется актуальным изучение особенностей формирования патоморфоза и развития адаптационных нарушений в условиях воздействия так называемых профессиональных алергенов (Скальный, 2000), одним из представителей которых является марганец. Установление связи сенсibilизации с действием определенных контаминантов позволит использовать их идентификацию в качестве дополнительных диагностических критериев нарушения иммунного гомеостаза (Кудрин и др., 2000).

Целью исследования является углубленная оценка и выявление особенностей нарушений иммунологического гомеостаза у детей с бронхиальной астмой в условиях контаминантной нагрузки биосред марганцем.

Задачи работы:

- определить частоту и степень отклонения ток-

сикантной нагрузки и дисбаланса микроэлементов от фоновых и физиологических уровней у детей с бронхиальной астмой;

- определить характер и особенности негативно-го воздействия реальной токсикантной нагрузки марганцем на организм по результатам иммунологической диагностики;

- выявить и оценить межсистемные вероятностные взаимосвязи специфических и неспецифических клинико-лабораторных показателей с компонентами токсикантной нагрузки при различных уровнях контаминации биосред марганцем у детей с бронхиальной астмой.

### Материалы и методы

Исследования выполнены на примере бронхиальной астмы у детей, проживающих на территориях с различным уровнем воздействия техногенных химических факторов.

Для формирования доказательной базы и научного обоснования особенностей нарушения иммунологического статуса детей с бронхиальной астмой в условиях воздействия техногенных загрязнителей выполнено углубленное обследование 985 детей в возрасте от 4 до 15 лет (мальчики составили 47,2%, девочки – 52,8%).

Дети распределены на две группы по уровню контаминации биосред марганцем: основную группу (689 человек), включающую детей с наличием марганца в биосредах на уровне, достоверно превышающем показатели группы сравнения; группу сравнения (296 человек), включающую детей с содержанием металла на уровне фоновых показателей, установленных для региона, или физиологических норм.

По структуре диагноза основного и сопутствующих заболеваний основная группа и группа сравнения являлись сопоставимыми. Диагнозы верифицированы в соответствии с МКБ-10 на основании клинических и лабораторных данных.

С целью научного обоснования формирования особенностей развития и течения бронхиальной астмы у детей в условиях контаминации биосред выполнены общеклинические, иммунологические, аллергологические, биохимические, химико-аналитические исследования биологических жидкостей, оценка вероятности изменения клинико-лабораторных показателей при повышенной контаминантной нагрузке биосред, выявление наличия и патогенетического характера связей специфических и неспецифических иммунологических показателей с показателями контаминантной нагрузки. Обоснование недействующих уровней содержания контаминантов в биосредах и уровней ответных реакций организма (диапазоны иммунологических маркеров, рекомендуемые в качестве критериев при гигиенической диагностике факторов среды обитания человека), соответствующих приемлемому уровню риска для здоровья ( $OR = 1$ ), выполнялось на основании статистического моделирования изменений показателей иммунологических исследований (маркер эффекта) в сопоставлении с данными химико-аналитических определений содержания контаминантов в биосредах (маркер экспозиции загрязняющих веществ).

Химико-аналитические исследования включали в себя определение содержания в крови марганца с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

В работе использовались следующие иммунологические методы: определение количества Т- и В-клеток, субпопуляций Т-лимфоцитов, естественных киллеров, маркера апоптоза иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител и биотин-стрептавидиновой визуализирующей системы реагентов фирмы «Novocastra» (Англия, Ньюкасл), а также методом Е-розеткообразования (Медицинские..., 2002); исследование системы общего фагоцитоза с использованием в качестве объектов фагоцитоза формализированных эритроцитов барана (Клиническое..., 2003); изучение содержания сывороточных иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии по Манчини; анализ содержания общего IgE и маркеров клеточной пролиферации (КЭА) методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем на анализаторе «Stat Fax-2100». С целью выявления непосредственного влияния загрязняющих химических веществ на иммунную систему, выяснения механизмов экопатогенного действия исследовано *in vitro* влияние наиболее распространенных токсикантов – формальдегида, никеля. Для этого с помощью разработанных способов определяли изменение содержания специфических к токсикантам IgE в аллергосорбентном тесте с фер-

ментной меткой (ФАСТ). Идентификация специфических IgE осуществлялась с использованием конъюгированных с пероксидазой реагинов.

Для выявления наличия и патогенетического характера связей специфических с неспецифическими клинико-лабораторными показателями и параметрами контаминации биосред проведено статистическое моделирование на базе построения моделей логистической регрессии с использованием стандартных (SAS V 6.04, STATGRAF и др.) и специально разработанных программных продуктов. Математическую обработку осуществляли с помощью параметрических методов вариационной статистики. Проведены расчеты вероятности изменения исследуемых показателей, включая множественный корреляционно-регрессионный анализ, факторный анализ, оценку отношения шансов (Флетчер, Флетчер, Вагнер 1998). Проверка статистических гипотез относительно параметров моделей проводилась с использованием критериев Стьюдента и Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Использование методического приема оценки вероятности негативного изменения клинико-лабораторных тестов при возрастании концентрации контаминантов в биологических средах, обладающих свойствами аллергенов, позволило рассчитать уровни контаминации маркеров экспозиции (марганец), при которых отсутствует вероятность отклонения диагностических лабораторных показателей от физиологической нормы. Полученные концентрации контаминантов в биосредах соответствуют приемлемому риску для здоровья (в дальнейшем – недействующие концентрации).

Получены достоверные модели, адекватно отражающие связь уровня содержания марганца в крови с вероятностью повышения содержания IgE, специфического к марганцу, индекса эозинофилии, МДА, ретикулоцитов, ДАЛК, копропорфирина, плазматических клеток, Т4 свободного, антител к ТПО, кретинина, мочевины; а также снижения содержания общего белка, гемоглобина, иммуноглобулинов А, М, G, относительного числа Т-лимфоцитов, ТТГ, лейкоцитов, кальция. Лимитирующим показателем вредности явилось повышение содержания IgE, специфического к марганцу. Содержание марганца в крови, соответствующее приемлемому уровню риска для здоровья, по этому показателю –  $0,015 \text{ мг/дм}^3$ .

Для каждого из анализируемых контаминантов-аллергенов (марганец) определены зоны по уровню концентрации в биосреде, характеризующие развитие реакций адаптации организма в ответ на возрастание степени контаминации. С точки зрения теории течения адаптационных процессов нами предложен алгоритм развития приспособительных реакций. Если рассматривать аллергические состояния как частный случай адаптационно-

приспособительных реакций, алгоритм учитывает особенности их развития по отношению к нарастанию контаминации биосред.

Механизм развития адаптационных процессов при аллергии претерпевает ряд стадий, соответствующих одноименным зонам:

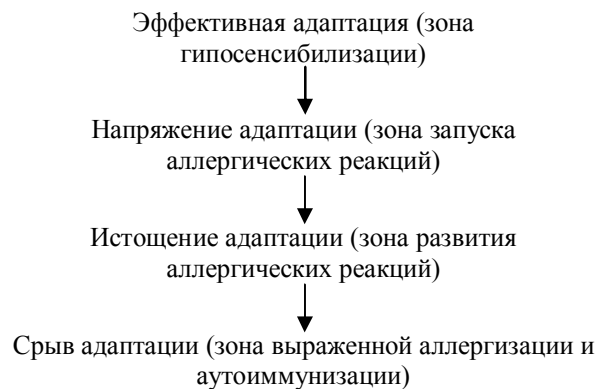


Схема развития механизмов адаптационных процессов, сопряженных со стадиями развития аллергических реакций

Границами зон (стадий) послужили так называемые «пороговые» концентрации контаминантов по ряду маркерных клинико-лабораторных тестов, последовательность которых определялась величиной рассчитанных концентраций, создающих приемлемый риск для здоровья, с учетом вероятностной патогенетической цепочки развития сенсибилизации (Юдина и др., 2000).

Кроме того, для оценки последовательности усиления чувствительности организма на контаминацию между клинико-лабораторными тестами проведен анализ достоверных взаимосвязей, соответствующих различным уровням контаминации. Особое значение придавалось уровням контаминации, формирующим патологические взаимосвязи, либо разрывающим гомеостатические физиологические связи.

Повышенный уровень IgE, специфического в сыворотке крови, выступает лимитирующим фактором, характеризующим недействующую концентрацию марганца в крови (0,015 мг/дм<sup>3</sup>) у детей с бронхиальной астмой. Диапазон концентраций марганца, соответствующий *зоне запуска аллергических реакций*, характеризуется повышенным уровнем ретикулоцитов, а также повышенным содержанием копропорфирина, Т4 свободного, креатинина и мочевины. Развитие приспособительных реакций по пути аллергопатологии на ранних этапах адаптации протекает на фоне повышения содержания специфических IgE к марганцу и ранних клеток гемопоэза, нарушения порфиринового обмена, компенсаторного повышения функциональной активности щитовидной железы, а также повышенного содержания в норме элиминируемых белков крови, что и определяет возможный риск

сенсибилизации к нарастающей концентрации марганца.

Возможный риск аллергизации на ранних этапах адаптации формируется концентрациями марганца, в 2,5–3,0 раза превышающими недействующий уровень. Данный диапазон характеризуется нарушениями антиоксидантной защиты (повышение содержания малонового альдегида в плазме крови), повышением показателей, отражающих развитие аллергического воспаления (индекс эозинофилии), иммунными нарушениями на уровне клеточного иммунитета (дефицит Т-лимфоцитов), появлением в крови нетипичных клеточных форм (повышение содержания плазматических клеток) и нарушением белкового метаболизма (увеличение содержания дельта-аминолевулиновой кислоты) и представляет собой *зону истощения адаптации*, или зону развития аллергических реакций.

Зона выраженной аллергизации (> 0,045 мг/дм<sup>3</sup>) характеризуется нарушением адекватности процессов иммунного ответа (дефицит IgG, IgA, относительного количества Т-лимфоцитов и лейкоцитов), снижением уровня белкового обмена (снижение содержания общего белка) и содержания гемоглобина, что указывает на срыв адаптационных процессов к нарастающей концентрации марганца (схема).

Анализ достоверных взаимосвязей между клинико-лабораторными тестами позволил установить появление стадийной взаимосвязи показателей развития специфической аллергической реакции (IgE к марганцу – базофилы) в диапазоне концентраций марганца, соответствующего переходу из зоны напряжения адаптации в зону развития аллергических реакций (0,015–0,030 мг/дм<sup>3</sup>).

## Обсуждение, выводы

На основании установления концентраций контаминантов в организме, создающих приемлемый риск для здоровья, идентифицирован спектр приоритетных клинико-лабораторных тестов, которые можно отнести к маркерным для патогенеза бронхиальной астмы у детей в условиях контаминации биосред: показатели неспецифической общей и местной сенсибилизации (повышение индекса эозинофилии, содержания базофилов), специфической сенсибилизацией токсикантам-аллергенам (марганцу, формальдегиду, никелю и хрому), показатели клеточного (снижение относительного и абсолютного содержания Т- и В-лимфоцитов), гуморального (дефицит IgA, IgG и IgM) и фагоцитарного (снижение фагоцитарного числа) звеньев иммунитета, показатели свободно-радикального окисления липидов (антиоксидантная активность плазмы, содержание малонового диальдегида в плазме крови), показатели инициации пролиферативных процессов (содержание карцино-эмбрионального антигена в сыворотке крови), показатели метаболизма и обмен-

на веществ (активность щелочной фосфатазы, содержание общего билирубина и общего холестерина в сыворотке крови), показатели интоксикационного синдрома (содержание дельта-аминолевулиновой кислоты в моче и ретикулоцитов в крови), показатели гормональной регуляции функции щитовидной железы и надпочечников (содержание в сыворотке крови ТТГ, тироксина, кортизола).

Таким образом, с увеличением уровня контаминации биосред нарастает повреждающее воздействие токсикантов на организм, носящее прежде всего адьювантный характер, что приводит к расширению спектра реагирующих клинико-лабораторных показателей, что необходимо учитывать при решении задач раннего выявления, диагностики и обосновании тактики лечения бронхиальной астмы с экологической составляющей.

### **Библиографический список**

Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп: справ. / под ред. В.А.Филова и др. СПб.: Химия, 1989.

592 с.

Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. проф. Н.У.Тица / пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. 960 с.

Кудрин А.В. и др. Иммунофармакология микроэлементов. М.: Изд-во КМК, 2000. 537 с.

Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справ. в 2 т. / под ред. проф. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 2002. 408 с.

Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция // Микроэлементы в медицине. 2000. Т. 1. С. 2–8, 17–25.

Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиасфера, 1998. 348 с.

Юдина Т.В. и др. Критериальные показатели антиоксидантного статуса в проблеме донозологической диагностики // Гигиена и санитария. 2000. № 5. С. 61–63.

Поступила в редакцию 22.01.2010

### **Manganese contamination of biological media and asthma in children**

**N. V. Zaitseva**, doctor of medicine, professor, corresponding member of the Russian Academy of medical sciences

FSSI «Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies» of Federal State Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Protection and Human Well-Being, 82, Ordzhonikidze str., Perm, Russia, 614045; znv@fcrisk.ru; (342)2372534

**M. A. Zemlyanova**, doctor of medicine, professor; zem@fcrisk.ru

**O. V. Dolgikh**, doctor of medicine, main researcher; dolgih@fcrisk.ru

Perm State University. 15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990

**T. S. Lykhina**, head of Laboratory of Clinical Immunological Diagnostics; likina@fcrisk.ru

**A. V. Krivtsov**, head of Immunogenetics Laboratory; krivtsov@fcrisk.ru

**O. V. Pustovalova**, senior biochemist

**D. G. Dianova**, candidate of medicine, senior researcher

**D. V. Lanin**, candidate of medicine, senior researcher

FSSI «Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies» of Federal State Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Protection and Human Well-Being, 82, Ordzhonikidze str., Perm, Russia, 614045

The paper presents a thorough assessment and detection of peculiarities of immunological homeostasis disorders in children with bronchial asthma under conditions of manganese contamination of biological media. The study determines no-effect contamination levels and ranges of adaptive changes in immune indices that reflect sensitization pathogenesis depending on the intensity of manganese contamination.

**Key words:** contamination; biological media; bronchial asthma.

Зайцева Нина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН  
ФГУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Землянова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор

Долгих Олег Владимирович, доктор медицинских наук

ГОУВПО «Пермский государственный университет»

Лыхина Татьяна Станиславовна, зав. лабораторией клинической иммунологической диагностики

Кривцов Александр Владимирович, зав. лабораторией иммуногенетики

Пустовалова Ольга Васильевна, старший биохимик

Дианова Дина Гумеровна, старший научный сотрудник

Ланин Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник  
ФГУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками  
здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благопо-  
лучия человека