

УДК: 616-008.6

## **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ТОКСИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ НИЖНЕГО ТАГИЛА**

Марина Расимовна Мирзоева<sup>1</sup>, Инга Альбертовна Плотникова<sup>2</sup>

<sup>1-2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup>marina-mirzoeva-2000@mail.ru

### **Аннотация**

**Введение.** Оценка здоровья детей Нижнего Тагила как территории риска по уровню общей заболеваемости населения актуальна и значима. **Цель исследования** – изучить структуру патологии у детей, оценить изменения цитогенетических маркеров и соотнести данные со степенью токсической нагрузки на организм. **Материалы и методы.** Комплексно обследовано 89 детей в возрасте от 3 до 10 лет (28 девочек, 61 мальчиков). Проведен анализ концентрации 4-х тяжелых металлов в моче и 16-ти – в крови; профиля естественных аутоантител; результатов микроядерного теста по клеткам буккального эпителия. Для вычислений использован пакет Microsoft Excel и U-критерий Манна-Уитни. **Результаты.** У мальчиков преобладает аллергический ринит, транзиторный иммунодефицит, бронхиальная астма, ринофарингит, у девочек – аллергический риноконъюнктивит и ларинготрахеит. Аллергический дерматит встречается одинаково часто. Установлен синдром хронической ксеногенной интоксикации у 57,3%, синдром сенсibilизации к низким дозам химических агентов у 41,6% детей, обнаружено повышение и снижение АТ-маркеров, изменения ядерного аппарата клеток буккального эпителия отнесены в три группы. **Обсуждение.** Выдвинутая гипотеза о возможной взаимосвязи увеличения числа ядерных нарушений с содержанием свинца в крови не подтвердилась, у всех обследуемых детей обнаруживаются ядерные изменения. Найденные изменения профиля реактивности естественных маркерных аутоантител позволяют заподозрить нарушения в системах и органах задолго до появления клинических симптомов. **Выводы.** Требуются исследования второго уровня для определения морфофункционального субстрата возможных органных нарушений по изменениям профиля аутоантител, а также поиск мутагенов, влияющих на изменения ядерного аппарата в клетках буккального эпителия.

**Ключевые слова:** дети, тяжелые металлы, естественные аутоантитела, микроядерный тест.

## **CLINICAL-IMMUNOLOGICAL AND TOXIC ASPECTS OF HEALTH ASSESSMENT OF CHILDREN IN NIZHNY TAGIL**

Marina Rasimovna Mirzoeva<sup>1</sup>, Inga Albertovna Plotnikova<sup>2</sup>

<sup>1-2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>1</sup>marina-mirzoeva-2000@mail.ru

### **Abstract**

**Introduction.** Assessment of the health of children in Nizhny Tagil as a risk area in terms of the level of general morbidity of the population is relevant and significant. **The aim of the study** – to study the structure of pathology in children, evaluate changes in cytogenetic markers and correlate the data with the degree of toxic load on the body. **Materials and methods.** Comprehensively examined 89 children aged 3 to 10 years (28 girls, 61 boys). An analysis was made of the concentration of 4 heavy metals in the urine and 16 in the blood; profile of natural autoantibodies; micronucleus test results for buccal epithelial cells. For calculations, we used the Microsoft Excel package and the Mann-Whitney test. **Results.** In boys, allergic rhinitis, transient immunodeficiency, bronchial asthma, nasopharyngitis predominate, in girls - allergic rhinoconjunctivitis and laryngotracheitis. Allergic dermatitis is equally common. We established the syndrome of chronic xenogenic intoxication in 57.3%, the syndrome of sensitization to low doses of chemical agents in 41.6% of children, found an increase and decrease in AT markers, and classified changes in the nuclear apparatus of buccal epithelial cells into three groups. **Discussion.** We did not confirm the put forward hypothesis about a possible relationship between the increase in the number of nuclear disorders and the lead content in the blood; we found nuclear changes in all the examined children. The found changes in the reactivity profile of natural marker autoantibodies make it possible to suspect disorders in systems and organs long before the onset of clinical symptoms. **Conclusions.** Second-level studies are required to determine the morphofunctional substrate of possible organ disorders by changes in the profile of autoantibodies, as well as the search for mutagens that affect changes in the nuclear apparatus in buccal epithelial cells.

**Keywords:** children, heavy metals, natural autoantibodies, micronucleus test.

## **ВВЕДЕНИЕ**

По данным Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области и Государственного доклада «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2020 году», г. Нижний Тагил отнесен к территориям риска по уровню общей заболеваемости, в т. ч. по уровню заболеваемости новорожденных и детей до 14 лет [1], он входит в число 12 городов России, где установлен неприемлемый риск для здоровья населения и наибольшими значениями выбросов в атмосферу загрязняющих веществ [2]. Поэтому актуальной и значимой является оценка здоровья детей Нижнего Тагила для изучения причин детской заболеваемости, в том числе во взаимосвязи с состоянием окружающей среды.

**Цель исследования** – изучить структуру патологии у детей, оценить изменения цитогенетических маркеров и соотнести данные со степенью токсической нагрузки на организм по результатам содержания тяжелых металлов и мышьяка в биосредах.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Обследование 89 детей в возрасте от 2 до 9 лет (28 девочек, 61 мальчиков) было организовано ФБУН «Екатеринбургский медицинский

научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора РФ на базе специализированного ДУ г. Нижний Тагил. Проанализированы унифицированные формы опроса и объективного осмотра аллерголога-иммунолога (д.м.н. С.В. Брезгина).

Лабораторные исследования: анализ мочи и крови на содержание тяжелых металлов методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии; уровень дельта-аминолевулиновой кислоты ( $\Delta$ -АЛК); ЭЛИ-Висцero-Тест-24 для определения методом ИФА аутоантител (ауто-АТ) к 24 антигенам основных органов и систем (у 40 детей); микроядерный тест для клеток буккального эпителия.

Так как большинство металлов в биосредах детей крови не нормируются, концентрация Pb, Mn, Cd в моче сравнивалась с их фоновыми концентрациями для детей Свердловской области [3]. При оценке концентрации Pb, Cd, Cr, Ni, Zn, Cu, As в крови взят диапазон значений, при котором в исследованиях на больших когортах детей доказаны минимальные отклонения здоровья [4]. Признак свинцовой интоксикации –  $\Delta$ -АЛК более 43,0 мкмоль/л.

Для анализа данных использовался пакет Microsoft Excel и U-критерий Манна-Уитни. Соблюдены все требования Этических принципов проведения клинических исследований у детей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре основного диагноза мальчиков преобладает аллергический ринит, транзиторный иммунодефицит, бронхиальная астма, ринофарингит, у девочек – аллергический риноконъюнктивит и ларинготрахеит, аллергический дерматит выражен одинаково часто. Рейтинг в структуре основного и сопутствующего заболеваний у мальчиков и девочек представлен на гистограммах с группировкой (рис. 1).

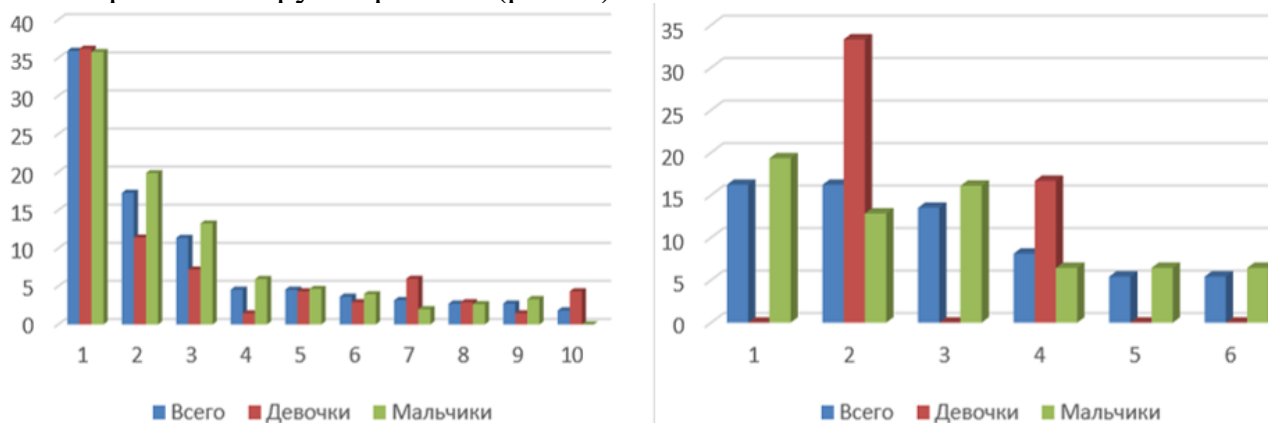


Рисунок 1. Распределение заболеваний среди девочек и мальчиков.

В зависимости от клиники, степени превышения нормальных значений по уровню тяжелых металлов и  $\Delta$ -АЛК в крови, фоновых концентраций в моче, токсическая нагрузка на организм оценивалась в соответствии с классификацией Ю.Е. Вельтищева (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996 г). В моче у исследуемых детей превышают фоновые концентрации такие металлы как Pb – 69%, Cd – 9%, Mn – 8%. У 57 детей (64%) Mn не превышает фоновых концентраций, не обнаружены Cd – 91%, Pb – 31%, Mn – 28%. Содержание

металлов в крови распределено следующим образом: превышает норму Pb – 26%, Ni – 25%, Cd – 23%, Zn – 20%, Cr – 13%, Cu – 12%; ниже нормы Cu – 76%, Zn – 58%, Cr – 12%, Ni – 2%; в остальных случаях металлы не превышают норму, в норме или не обнаружены. У 3 детей (3,5%) в крови превышает норму мышьяк. Синдром хронической ксеногенной интоксикации установлен в 57,3% случаев, синдром сенсбилизация к низким дозам химических агентов – у 41,6% детей.

Обнаружено повышение АТ-маркеров изменений следующих органов и систем: DNA (инфекционно-воспалительные, рубцово-спаечные и аутоиммунные процессы) – 65%; ItM и GaM (в стенках желудка, тонкой и толстой кишки) – 63% и 55% соответственно; TSH-R (в ткани щитовидной железы) – 38%; GFAR (в ЦНС и/или ПНС) – 35%. Найденное снижение уровня ауто-АТ свидетельствует о давности процесса и истощении компенсаторных механизмов при изменениях: LuMS (в ткани легких) – 38%; ANCA (в сосудах и системе гемостаза) – 33%; HeS и HMMP (в ткани печени) – 33% и 27% соответственно, ОБМ и S100 (в ЦНС и/или ПНС) – 30% и 27% соответственно; KiMS (в ткани почек); ScM (в стенках желудка, тонкой и толстой кишки); Spr (в органах малого таза); Fc-IgG и к коллагену (инфекционно-воспалительные, рубцово-спаечные и аутоиммунные процессы); к инсулину (в островках Лангерганса и периферических инсулиновых рецепторах) – по 27%.

Микроядерный тест является общепринятым цитогенетическим методом оценки мутагенного действия агентов различной природы. Все изменения ядерного аппарата клеток буккального эпителия отнесены в три группы (n, %): цитогенетические нарушения (микроядра – 57 (64,8%); протрузии – 75 (85,2%); нуклеоплазменный мост – 30 (34,1%); атипичная форма ядра – 84 (95,5%); нарушения клеточной пролиферации (двух- и многоядерность – 84 (95,5%); ядра с центральной перетяжкой – 74 (84,1%); деструктивные изменения (вакуолизация ядра – 88 (100%); кариопикноз – 88 (100%); кариорексис – 87 (98,9%); кариолизис – 84 (95,5%); апоптозные тела – 88 (100%).

Для проверки гипотезы о возможной взаимосвязи увеличения числа ядерных нарушений с содержанием Pb в крови, с помощью непараметрического рангового U-критерия Манна-Уитни был проведен анализ в 2-х группах: 22 человека с концентрацией Pb в крови выше нормы и 28 человек, у которых Pb в крови не обнаружен. Используя пакет программы Microsoft Excel, обе группы были ранжированы по возрастанию числа ядерных аномалий. Вычисленное значение ( $U_{\text{эксп}}=370$ ) оказалось больше табличного ( $U_{\text{кр}}=223$ ), следовательно, достоверное различие содержания Pb в крови в группах сравнения отсутствует.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

Ценность исследования состоит в том, что для определения влияния токсических соединений на здоровье детей с заболеваниями, преимущественно аллергической природы, в комплексную оценку включены: определение концентрации металлов в биосредах и цитогенетические биомаркеры. У обследуемых детей вне зависимости от уровня содержания свинца в крови обнаруживаются ядерные изменения. Во всех случаях преобладает вакуолизация, кариопикноз и апоптоз, что может говорить о ранней деструкции

ядра и генотоксичности при болезнях накопления, воспаления, а также после воздействия химических веществ и радиации [5]. Найденные изменения профиля реактивности естественных маркерных аутоантител, обладающих высокой органоспецифичностью, позволяют заподозрить нарушения в системе гемостаза, органах пищеварения, в эндокринной, дыхательной, нервной и репродуктивной системе организме задолго до появления клинических симптомов.

### **ВЫВОДЫ**

1. В комплексную оценку здоровья детей, подверженных неблагоприятному воздействию внешней среды, необходимо включать определение токсикантов в биосредах и цитогенетические биомаркеры.
2. Результаты ЭЛИ-Висцero-Теста-24 диктуют необходимость проведения исследований второго уровня для определения морфофункционального субстрата возможных органных нарушений.
3. Требуется продолжить исследования в направлении поиска потенциальных мутагенов и канцерогенов, влияющих на изменения ядерного аппарата в клетках буккального эпителия.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Региональные особенности состояния санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Свердловской области в 2020 году (по материалам Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Свердловской области в 2020 году»). – Екатеринбург, 2020. – 64 с.
2. О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. – М.: Минприроды России; МГУ имени М.В. Ломоносова, 2021. – 864 с.
3. Патент на промышленный образец RU116202 от 22.08.2019. «Схема обоснования фоновых концентраций токсичных веществ в биосредах в системе медико-профилактических мероприятий управления химически обусловленным риском для здоровья» / Гурвич В.Б., Кузьмина Е.А., Ярушин С.В. и др. Заявка № 2018505236
4. Плотникова И.А. Комплексный подход к оценке состояния здоровья и эффективности реабилитационных мероприятий у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды: Диссертация. На правах рукописи. – Екатеринбург, 2011.
5. Нечаева М.С. Аномалии ядра в клетках буккального эпителия спортсменов-единоборцев с разным уровнем агрессивности, опосредованном генами серотонинергической системы: Диссертация. На правах рукописи. – Воронеж, 2016.
6. Семерник О.Е., Лебеденко А.А., Шкурат Т.П. и др. Роль мутаций генов металлопротеиназ и рецептора эпителиального фактора роста в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 2020. – № 1. – С.17-22.

### **Сведения об авторах**

М.Р. Мирзоева – студент

И.А. Плотникова – доктор медицинских наук, врач-педиатр высшей категории, доцент кафедры детских болезней

#### **Information about the authors**

M.R. Mirzoeva – student

I.A. Plotnikova – Doctor of Medical Sciences, pediatrician of the highest category, Associate Professor of the Department of Children's Diseases

УДК: 616-056.3

### **ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОЙ АНАФИЛАКСИЕЙ БЕЗ И В СОЧЕТАНИИ С ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИЕЙ**

Галина Андреевна Митюшкина<sup>1</sup>, Татьяна Сергеевна Лепешкова<sup>2</sup>

<sup>1-2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup>mityushkina-galina@mail.ru

#### **Аннотация**

**Введение.** Транзиторная гипогаммаглобулинемия (ТГГГ) детей раннего возраста – временное состояние иммунной системы ребенка, демонстрирующее незрелость иммунных механизмов. Имеющийся дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных факторов и цитокинов в системе иммунитета у пациентов с пищевой анафилаксией (ПАН) - причина повышенной чувствительности к пищевым аллергенам. Наличие ТГГГ при ПАН – редкое явление. **Цель исследования** – изучить анамнестические данные, общеклинические и иммунологические показатели у детей с ПАН в сочетании с ТГГГ раннего возраста и без таковой, сравнить их, сделать прогноз по течению болезни. **Материалы и методы.** Было изучено 65 историй жизни и болезни детей в возрасте с 1 до 6 лет (средний возраст  $3,91 \pm 1,42$ ), имеющих ПАН в анамнезе: 1 группа - 16 детей с ПАН и ТГГГ, 2 группа - 49 детей с ПАН без ТГГГ. У детей были проанализированы пренатальный, постнатальный и интранатальный периоды жизни, данные общеклинических и иммунологических исследований. Для анализа полученных данных использовали методы описательной статистики (U-критерий Манна-Уитни, критерий хи-квадрат). **Результаты.** Дети с ПАН и ТГГГ появлялись на свет достоверно чаще недоношенными (в 25% случаев), у них отмечались проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии (в 75% случаев), обнаруживалась тимомегалия, пониженный уровень НК-клеток, IgG и IgE по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ ). **Обсуждение.** Выявленные неблагоприятные фоновые факторы, изменения со стороны внутренних органов, а также нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета отражают клинические проявления у детей с ТГГГ. **Выводы.** Учитывая наличие дефектов в иммунном статусе у детей, пациенты с ПАН и ТГГГ требуют тщательного наблюдения врачом аллергологом-иммунологом,