

# Токсические эффекты металлов, связанные с нарушением иммунного профиля у детей из районов с повышенной техногенной нагрузкой Свердловской области

И.А.Плотникова, О.П.Ковтун, Л.А.Анохина

## The Toxic effects of the metals connected with changes of an immune profile of children from areas with raised technogenic loading of Sverdlovsk region

I.A.Plotnikova, O.P. Kovtun, L.A.Anohina

### Резюме

Представлены результаты обследования 2096 детей, которые проживали на территориях, отнесённых к категориям риска по развитию экологически детерминированной патологии. Дети направлялись на обследование и лечение после специального отбора с учетом суммарного ранга по токсической нагрузке, клинических показаний. Оценка эффективности лечения включала динамику содержания тяжелых металлов в крови. Результаты клинико-лабораторных исследований сопоставлялись с данными анализов крови на определение концентрации тяжелых металлов.

Для анализа взаимосвязей параметров гомеостаза в группах сравнения был применен метод с использованием F-критерия связи.

Значительные нарушения в системе клеточного, гуморального иммунитета и системы фагоцитоза являются основой формирования полиорганной патологии у детей из экологически неблагоприятных территорий.

Получены доказательства участия Pb, As, Cu, Ni, Cr, Zn, Cd в формировании неблагоприятных факторов анамнеза и отклонения иммунного профиля у детей. Эффективность проведенного лечения сопровождалась достоверным снижением концентрации тяжелых металлов в крови пациентов.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, иммунный профиль, дети.

### Summary

Results of inspection of 2096 children which lived in the territories carried to categories of risk on development of ecologically determined pathology are presented. Children went on inspection and treatment after special selection taking into account a total rank on toxic loading, clinical indications. The estimation of efficiency of treatment included dynamics of the maintenance of heavy metals in blood. Results of clinic and laboratory researches were compared with made blood analyses on definition of concentration of heavy metals.

The method has been applied to the analysis of interrelations of parameters of a homeostasis in comparison groups with use of F-criterion of communication.

Considerable changes in immunity are formation basis pathologies of children from territories with bad ecology.

Proofs of participation Pb, As, Cu, Ni, Cr, Zn, Cd in formation of adverse factors of the anamnesis and a deviation of an immune profile of children are received. Efficiency of the spent treatment was accompanied by authentic decrease in concentration of heavy metals in blood of patients.

**Key words:** heavy metals, an immune profile, children.

### Введение

Понятие «экологическая иммунология» существует с 80-х годов XX столетия благодаря академику Р.В.Петрову и получило развитие в работах Ю.Е.Вельтищева [1], определившего иммунную недостаточность, как функциональную патологию в след-

ствие возрастной и индивидуальной гиперчувствительности организма. Ю.Е.Вельтищев определяет такое состояние как «низкодозовую химическую гиперчувствительность», основываясь на постулате Cl.Pirquet, что аллергия проявляется как активизацией, так и угнетением иммунных реакций [2]. Согласно проведенным исследованиям, в городах с металлургической промышленностью 47% детей имеют признаки экологически детерминированной иммунной недостаточности [3, 4].

Установлено, что свинец, ртуть, кадмий, кобальт, таллий, титан, вольфрам и некоторые другие металлы дают выраженный иммуносупрессорный эффект. Однако при определенных условиях они могут быть причиной моно-клональной активации иммунокомпетентных клеток. В эксперименте *in vitro* было доказано, что микро-

*И.А.Плотникова* - кандидат медицинских наук.

*О.П.Ковтун* - доктор медицинских наук, профессор.

*Л.А.Анохина* - кандидат медицинских наук.

Областное государственное учреждение здравоохранения Свердловская областная специализированная детская больница восстановительного лечения «Научно-практический центр детской дерматологии и аллергологии», г. Екатеринбург.

молярные концентрации свинца, добавленные в культуру лимфоцитов взрослых людей, не влияя на пролиферацию В-клеток, активированных липополисахаридом, усиливают секрецию ими IgM [5]. Свинец и ртуть увеличивали экспрессию Ia – антигена на мембранах В-лимфоцитов, что свидетельствовало об активизации этих клеток. Авторы также связывают с микроконцентрациями свинца возникновение феномена гормезиса – способность замещать функции Т-хелперов в организме человека [5]. В литературе описано снижение концентрации CD-16 (натуральных киллеров) наряду с повышением CD-8-субпопуляции лимфоцитов у рабочих при уровне свинца в крови более 35 мкг/100мл [6]. Сочетанное влияние свинца и кадмия при обследовании рабочих пирометаллургического предприятия [7] связывалось со стимуляцией гуморального иммунитета путем достоверного увеличения CD-20 лимфоцитов, при этом число естественных киллеров и CD-4 лимфоцитов не изменялось. Соединения ртути вызывают развитие аутоиммунных процессов у людей, они могут быть причиной лимфоаденопатии, образования противоядерных антител, активации лимфоцитов с гиперпродукцией Ig E [8, 9]. В экспериментальных работах было показано, что ртуть вызывает неодинаковые эффекты у различных линий крыс: CD4-зависимую поликлональную активацию В-лимфоцитов, либо CD8-опосредованную иммуносупрессию, что связано с генетически обусловленными вариациями экспрессии рецепторов Т-лимфоцитов. Отмечена способность ртути подавлять секрецию макрофагами фактора некроза опухолей у людей [5].

По данным исследований объектов внешней среды экологически неблагоприятных территорий установлено, что наиболее распространенными во внешней среде промышленных городов являются свинец, ртуть и кадмий. Однако влияние этих тяжелых металлов на развивающуюся иммунную систему детского организма изучено недостаточно. Это обусловлено сложностью оценки вклада тяжелых металлов в неблагоприятное здоровье населения в связи антропогенным загрязнением окружающей среды другими ксенобиотиками, выбрасываемыми при сгорании топлива: сернистым газом, бензапиренами, диоксинами и многими другими [10].

Свинец, ртуть, кадмий относятся к первому классу токсичности. С их воздействием связывают поражение нервной системы [11-14]. Свинец также оказывает сильное повреждающее влияние на ферменты синтеза гема и образование гемоглобина. Кадмий характеризуется особенно высокой нефротоксичностью, ртуть, хотя и в меньшей степени, чем кадмий, является нефротоксическим ядом [15, 16].

Цель работы заключалась в выявлении закономерностей патогенного воздействия ряда тяжелых металлов на состояние здоровья населения, проживающего в 10 экологически неблагоприятных городах Свердловской области с разработкой системы диагностики, реабилитации и профилактики отклонений здоровья детей.

## Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании были представлены результаты комплексного обследования 2096 детей. При

помощи метода многосредовой оценки территории, в которых проживали дети, были отнесены к категориям риска по развитию экологически детерминированной патологии. Дети направлялись на обследование и лечение после специального отбора, включающего социально-гигиенический мониторинг, скрининг мочи на содержание тяжелых металлов, с учетом суммарного ранга по токсической нагрузке, клинических показаний. Оценка эффективности терапевтических мероприятий осуществлялась по специальному унифицированному алгоритму и включала динамику содержания тяжелых металлов в крови, отнесенных к приоритетным загрязнителям среды обитания пациентов. Концентрация металлов в крови детей определялась до и после курса лечения методом атомно-сорбционной спектрофотометрии.

Результаты клинико-лабораторных исследований сопоставлялись с данными анализов крови на определение концентрации тяжелых металлов.

Статистические и математические методы обработки полученных результатов включали: выборочное среднее, медиану, максимальное и минимальное значения выборки, стандартное отклонение, асимметрию и эксцесс, уровень значимости  $P=0.05$  или 95%; выборочный коэффициент корреляции и простую линейную регрессию для оценки связи между признаками; t-критерий Стьюдента; множественный линейный регрессионный анализ для оценки влияния нескольких факторных признаков на некоторый результативный признак; проверка на однородность соответствующих выборок при помощи ряда критериев (Вилкоксона, Манна-Уитни), расчет средних величин для определения количественного изменения показателя (в среднем) до и после лечения; тест Колмогорова-Смирнова для определения закономерностей влияния тяжелых металлов на параметры гомеостаза, который проводился после натурального логарифмирования, позволяющего получить нормальное распределение числовых значений концентрации металлов в крови (рис. 1).

Разделение выборки на группы сравнения в зависимости от значений логарифма свинца (мышьяка, никеля, хрома) производилось на основе данных о среднем значении и стандартном отклонении от среднего. В результате вся выборка была разбита на четыре группы по каждому из металлов (табл. 1):

Для анализа взаимосвязей параметров гомеостаза в группах сравнения был применен метод «Decision tree», или CHAID (Chi-square Automatic Interaction Detection) – метод построения дерева классификаций, при котором используется F-критерий связи. Полученные терминальные узлы (Node) дерева классификаций будут включать статистически различные между собой данные.

В данном случае в качестве предикторной переменной были взяты группы, на которые разбита выборка в зависимости от среднего значения и стандартного отклонения нормализованного распределения свинца (As, Cr, Ni). В качестве зависимых переменными были взяты показатели иммунологических исследований.

Рисунок 1. Распределение значений натурального логарифма свинца

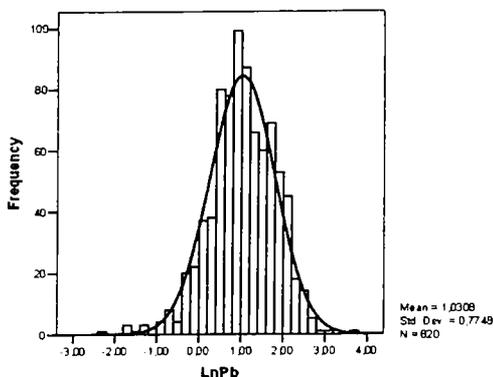


Таблица 1. Описательная статистика значений Ln Pb и соответствующих им натуральных числовых значений в контрольных группах

группа		Число детей	Среднее значение	Стандартное отклонение
1	LnPb	113	-0,26	0,49
	Pb	113	0,85	0,30
2	LnPb	303	0,69	0,22
	Pb	303	2,04	0,43
3	LnPb	267	1,40	0,23
	Pb	267	4,14	0,95
4	LnPb	137	2,14	0,29
	Pb	137	8,90	3,67

## Результаты и обсуждение

В соответствии с методикой отбора, в структуре основного диагноза детей обследуемой группы преобладали болезни кожи и подкожной клетчатки (49,91%). Второе место занимали болезни органов дыхания (26,49%). На группу заболеваний крови и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм приходилось 15,04% и 6,05% соответственно. Другие классы заболеваний суммарно объединились в 2,5%.

До рождения детей изучаемой нами выборки, их мамы работали в условиях, связанных с профессиональными вредностями, в среднем, 4,9 года, у отцов продолжительность этого периода почти на год дольше, чем у матерей и составляла в среднем 5,8 лет. Почти 80% детей исследуемой нами группы находятся в окружении курящих родственников, а каждая десятая мать имеет эту вредную привычку. Повышенная заболеваемость регистрировалась у значительной части детей уже на первом году жизни: 67,9% пациентов перенесли респираторную вирусную инфекцию, которая в 39,7% случаев осложнилась отитом, 20,7% больных перенесли острый бронхит, 27,5% — инфекцию мочевыводящих путей.

После одного года процент детей, подверженных простудным заболеваниям увеличился до 99,3%. Более 4 раз в год болели 43,2% детей из Верхней Пышмы. В Екатеринбурге и Первоуральске процент таких детей достоверно ниже ( $p=0,05$ ;  $p=0,001$ ) по сравнению со средним значением.

Особенности аллергологического анамнеза детей заключались в раннем дебюте возникновения аллергических проявлений и атопического марша, симптомах поливалентной аллергии. Начало аллергических проявлений наблюдалось у детей в среднем в четырехмесячном возрасте, у детей из гг. Ревды, Верхней Пышмы — в возрасте около одного месяца. Среди факторов, провоцирующих возникновение первых высыпаний, на первое место выступают продукты питания, употребляемые кормящей мамой (11,5%), или ребенком (46,5%), реже — сопутствующие инфекционные заболевания (12,2%). В 22,3%

случаев причина возникновения проявлений аллергии не установлена.

Проявления аллергии со стороны двух и более органов на фоне основного заболевания в виде ринита, поражения слизистой глаз и носа, отеков Квинке и других форм встречались в среднем у 44,2% больных.

Наличие поливалентной сенсибилизации доказывает также и тот факт, что каждый четвертый ребенок имеет указание в анамнезе на наличие аллергических высыпаний на различные группы лекарственных средств. В городах Серове и Нижнем Тагиле процент таких детей достоверно выше ( $p=0,001$ ).

Частота наступления обострений аллергического заболевания 2-3 раз в год и более отмечается у 57,9% детей. Около трети детей отмечают наступление обострения аллергических заболеваний 6 раз за год, 14,3% — ежемесячно. У 6% пациентов с тяжелой аллергической патологией ремиссия не наступала. Анализ анамнестических данных показал, что тяжесть проявлений аллергического процесса также имеет зависимость от места проживания детей. Обострения достоверно реже возникают у детей из Екатеринбурга, чаще — у детей из Каменск-Уральского и Первоуральска.

Приступы бронхиальной обструкции присутствуют у 35,7% пациентов исследуемой группы, у каждого десятого ребенка одышка экспираторного характера наступает чаще одного раза в месяц. Достоверно реже приступы бронхоспазма появляются у детей из Екатеринбурга ( $p=0,01$ ) Кировграда ( $p=0,001$ ), Каменск-Уральского ( $p=0,05$ ).

Наряду с основной патологией у детей выявлены сопутствующие заболевания нескольких органов и систем организма; отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта (78,3%), болезни нервной системы (62,8%) и болезни органов дыхания (61,9%). Треть детей страдает сопутствующей патологией крови (преимущественно анемия) и нарушениями иммунного статуса (часто и длительно болеющие дети). Четверть детей имеет нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы,

подтвержденные инструментальными методами исследования. Патологические отклонения со стороны эндокринной, костно-мышечной системы были выявлены приблизительно у одной пятой части детей. Наконец, у 6% детей обнаружены врожденные аномалии, большей частью, со стороны сердца и почек.

Полученные различия частоты возникновения неблагоприятных факторов анамнеза в зависимости от места проживания детей послужили поводом к проведению анализа их взаимосвязей с содержанием металлов в крови детей.

Так, были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,032$ ) в показателях As в группе детей, где выбросы предприятий являются фактором, провоцирующим затруднение дыхания и в группе детей, где нет указаний на раздражающие вещества промышленных предприятий как фактор, провоцирующий бронхальную обструкцию. Также в крови детей, у которых выбросы предприятий провоцируют одышку, оказался достоверно более высоким уровень меди в крови по сравнению с детьми, родители которых такую взаимосвязь отрицают. В соответствии с результатами дисперсионного анализа наблюдается значимое влияние ( $p=0,001$ ) выбросов предприятий на уровень Cu в крови ребёнка. Согласно тесту Манна-Уитни различия статистически значимы ( $p=0,005$ ).

Наблюдается достоверное влияние ( $p = 0,026$ ) курения матери и отца ( $p = 0,004$ ) на уровень Pb в крови ребёнка. Согласно тесту Манна-Уитни различие в показателях Pb у детей некурящих и курящих матерей (отцов) статистически значимо ( $p = 0,019$ ,  $p = 0,007$  соответственно). Другими словами, в крови детей, родители которых ку-

рят, достоверно более высокий уровень свинца.

Выявлено влияние ( $p = 0,013$ ) простудных заболеваний после 1 года жизни на уровень Cu в крови ребёнка. Согласно тесту Манна-Уитни, различия в показателях уровня Cu между детьми, болевшими менее 4 раз в год и детьми болевшими не менее 4 раз в год являются статистически значимыми ( $p=0,011$ ). На основании данных дисперсионного анализа, простудные заболевания после 1 года жизни оказывают влияние ( $p=0,015$ ) на уровень Zn и Cd ( $p=0,049$ ) в крови ребёнка. Согласно t-тесту для независимых выборок, различия в показателях уровня Zn и Cd между детьми, болевшими до 4 раз в год и детьми болевшими не менее 4 раз в год являются статистически значимыми ( $p=0,001$ ;  $p=0,013$  соответственно). Средние значения цинка и кадмия выше в группе детей, которые болели ОРВИ чаще 4 раз в год, по сравнению с детьми, подверженным простудным заболеваниям менее 4 раз в год. Можно сделать предположение о возрастании кратности заболеваний в связи с увеличением концентрации цинка выше  $382,46 \pm 10,3$  мкг/дл, а также – с увеличением концентрации кадмия выше  $0,08 \pm 0,18$  мкг/дл в крови детей.

Сравнение нормативных показателей иммунологических параметров детей данной возрастной группы, и детей из экологически неблагоприятных районов показало снижение CD3, CD4, CD8, CD20-субпопуляций лимфоцитов наряду со значительным повышением уровня иммуноглобулинов класса M, показателей фагоцитоза и циркулирующих иммунных комплексов, что наглядно представлено на рисунках 2-5.

Повышение содержания в крови общих IgE антител отражает IgE-зависимый механизм аллергической пато-

Рисунок 2. Показатели клеточного иммунитета в сравнении с нормой

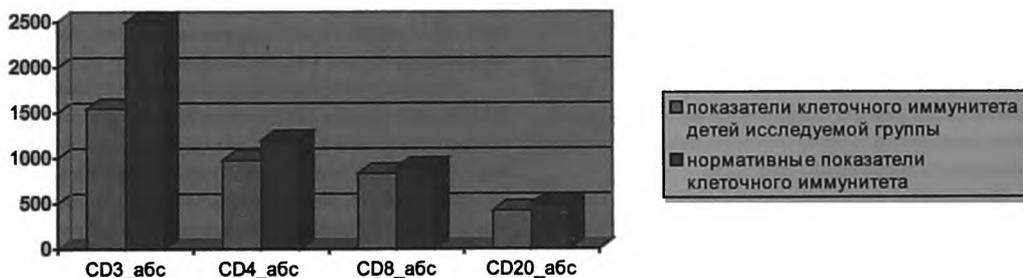


Рисунок 3. Показатели гуморального иммунитета в сравнении с нормой

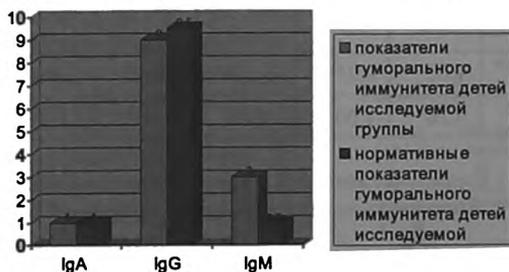


Рисунок 4. Показатели гуморального иммунитета (IgE и циркулирующих иммунных комплексов) в сравнении с нормой

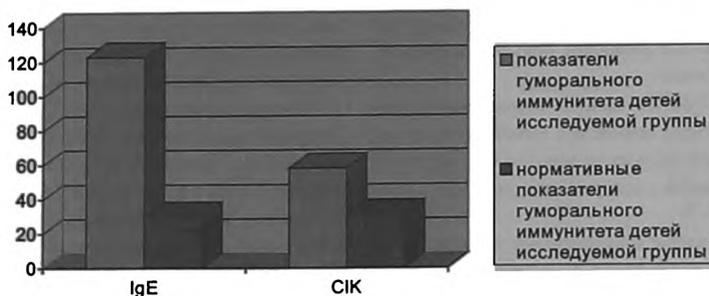
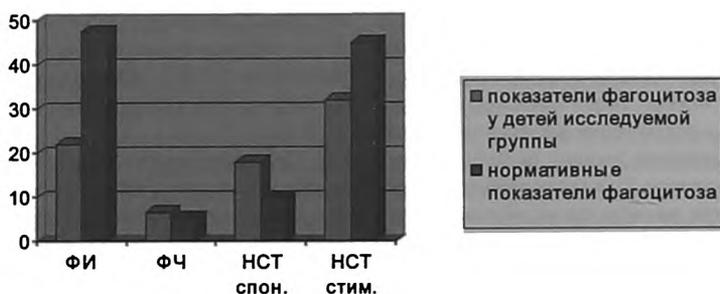


Рисунок 5. Показатели фагоцитоза в сравнении с нормой



логин и готовность к развитию atopических иммунопатологических реакций у большинства пациентов исследуемой группы.

На содержание антител класса Е к 4 металлам (никелю, хрому, ртути, меди) были обследованы 30 детей.

Повышенные значения специфических IgE-антител выявлялись в большей степени к меди и ртути (у 27% и 20%) и в меньшей степени к хрому и ни-келю (10% и 7% соответственно).

Chi-square Automatic Interaction Detection – метод применялся для анализа взаимосвязей металлов с показателями иммунитета, с которыми выявлены достоверные коэффициенты корреляции (табл. 2, 3).

В результате стало возможным определить концентрации свинца, при которых начинаются токсические эф-

фекты.

В результате применения данного метода для свинца и зависимой пере-менной CD3-лимфоцитов было получено два терминальных узла, в которых отмечается достоверно значимое различие Т-лимфоцитов (рис. 6). При этом абсолютное число CD3-клеток значительно повышается в 3 и 4 контрольных группах детей по показателю In Pb, что соответствует следующим концентра-циям этого металла в крови:  $4,14 \pm 0,95$ ;  $8,90 \pm 3,67$  мкг/дл.

Аналогичные результаты были получены путем проведения анализа CD8 лимфоцитов в зависимости от концентрации свинца.

Клетки – эффекторы (CD8+ – Т-киллеры) осуществляют механизм кле-точного цитоллиза, который происходит при контактном взаимодействии с клетками-

Таблица 2. Коэффициенты корреляций между показателями гуморального иммунитета и металлами (хром, никель)

	Cr	Ni	InCr	InNi	IgA до лечения	IgG до лечения	IgM до лечения	IgE до лечения
Cr	1,00	0,18**	1,00**	0,25**	-0,12**	-0,07	-0,23**	0,08
Ni	0,18**	1,00	0,26**	1,00**	0,05	0,16**	0,03	-0,11

\* Корреляция является значимой на уровне 0,05

\*\* Корреляция является значимой на уровне 0,01

Таблица 3. Корреляции металлов с показателями иммунологического исследования

	Pb	As	Cu	Zn	Cd
CD3	0,105	0,229**	-0,133	0,230*	-0,053
CD4	0,087	0,241**	-,162*	0,182	-0,155
CD8	0,020	0,001	-0,012	0,109	-0,248
CD20	0,037	0,005	0,132	0,050	-0,108
Fi	0,319**	0,314**	-0,057	0,236	0,156
Fn	-0,133	0,046	-0,083	-0,231*	-0,335*
NSTspont	0,037	-0,016	0,118	-0,111	0,049
NSTstim	-0,113	-0,393**	0,279**	-0,142	-0,339*
IgA	-0,086	-0,078	-0,060	0,116	0,118
IgG	0,133**	0,107*	-0,095	-0,028	0,173
IgM	-0,285**	-0,088	-0,339**	-0,040	-0,145
IgE	0,149**	0,159*	0,184*	0,073	0,614**
CIK	0,118*	0,093	0,131	0,178*	0,227

\* Корреляция является значимой на уровне 0,05

\*\* Корреляция является значимой на уровне 0,01

мишенями. Взаимодействие происходит в результате распознавания антигенного пептида с молекулами HLA I класса без участия антиген представляющих клеток. Это специфический иммунный ответ, требующий времени для пролиферации и дифференцировки Т-кловнов и дальнейшего формирования специфических и активных CD8+ – Т-киллеров. Имеется значимое различие абсолютного значения в сторону увеличения CD8+ – Т-лимфоцитов в крови детей из 3 группы контроля с показателями свинца 4,14±0,95 мкг/дл

Таким образом, основываясь на полученных данных, можно сделать предположение о том, что свинец при достижении им концентрации в крови 4,14 ± 0,95 мкг/дл способен реализовывать поликлональную активацию CD8+- и CD3-популяций лимфоцитов, что повышает цитотоксические эффекты и может создавать риск аутоиммунных заболеваний у детей, подверженных техногенной нагрузке. Аналогичным образом проведенный анализ показал также следующие результаты

- при концентрациях свинца крови детей более 4,14±0,95мкг/дл происходит подавление механизмов фагоцитарной защиты организма и достоверное увеличение показателя циркулирующих иммунных комплексов;
- в концентрациях, равных 2,04±0,43; 8,90±3,67мкг/дл, свинец выступает в роли самостоятельного стимулятора фагоцитарной активности нейтрофилов;
- подавление фагоцитарной активности нейтрофилов и достоверное снижение Ig M происходит при концентрациях мышьяка более 2,10±0,65 мкг/дл;
- о наступлении токсических эффектов, связанных хромом и выраженных в угнетении продукции иммуноглобулинов класса М, можно говорить при концентрации хрома в крови детей, равной 8,91±0,51мкг/дл.

К эффектам, связанным с промышленным воздействием хрома, относятся поражение слизистых, мутагенные и канцерогенные процессы. Это мощный промышленный аллерген. У детей исследуемой группы обнаружена достоверная положительная корреляция между ло-

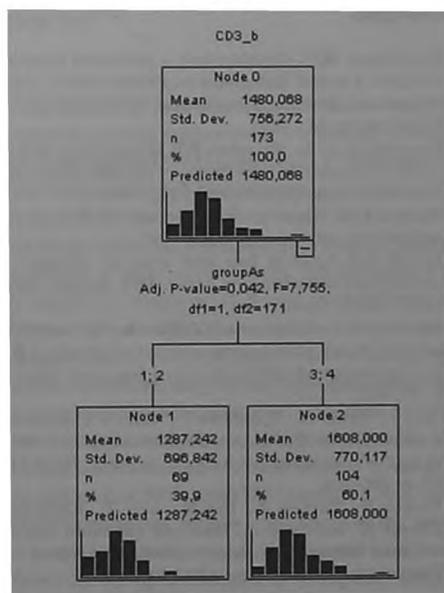
гарифмом хрома и иммуноглобулином Е (0,175 при уровне значимости 0,01).

Никель способен в чрезвычайно малых дозах оказывать воздействие на физиологические процессы благодаря его способности вступать в связь с гормонами, витаминами, многими белками и ферментами.

Проведенный анализ указывает на достоверную положительную корреляцию между уровнем никеля и иммуноглобулином G (0,175 при уровне значимости 0,01).

Лечение включало в себя повышенный питьевой режим, кишечную сорбцию, методы детоксикации, в т.ч. донаторы тиоловых групп, препараты, обладающие анти-

Рисунок 6. Применение метода CHAID построения «дерева классификаций» значений CD3-лимфоцитов и логарифма свинца в крови детей.



оксидантной активностью и средства иммунологической коррекции средства наружной терапии, кинезитерапию.

Исходное состояние детей оценивалось по совокупности жалоб, 34 клиниче-ским параметрам.

Эффективность лечения анализировалась с учетом динамики основных жалоб, клинических данных.

Каждый симптом выражался в баллах от 0 до 3.

Размеры лимфоузлов и паренхиматозных органов – в сантиметрах.

Тяжесть кожного процесса оценивалась в баллах по международной системе SCORAD (площадь поражения, интенсивность высыпаний, интен-сивность зуда, нарушение сна).

Эффективность терапии:

- ремиссия или улучшение основного заболевания – у 98,3% детей;
- уменьшение площади очагов в 2-3 раза, снижение выраженности аллергического поражения кожи;
- у 63,3-67,9% детей – исчезли жалобы на кашель, одышку, затрудненное носовое дыхание;
- значительно уменьшилось число детей с лимфо-аденопатией;
- уменьшилось количество исходно увеличенных лимфоузлов и их разме-ры;
- у большинства детей значительное уменьшение симптомов общей интоксикации;
- положительная динамика динамика диспепсического син-дрома – у всех детей;
- положительная динамика клинических симптомов (оценивалась параллельно с динамикой основных лабо-раторных показателей и тяжелых металлов в крови де-тей);
- достоверно снизились концентрация свинца, кад-мия, меди, цинка, хрома и никеля. Значимые различия

( $p < 0,001$ ) до и после лечения обнаружены с помощью те-ста Уилкоксона.

Согласно тесту Уилкоксона наблюдаются статисти-чески значимые различия в уровне хрома и никеля в кро-ви до и после лечения ( $p < 0,001$ ). На фоне достоверного снижения концентрации металлов после лечения изме-нился характер коэффициентов корреляции между ними (табл. 3). По мере снижения концентрации хрома и ни-келя, отмечается повышение содержания IgE до цифр  $135,02 \pm 15,58$  МЕ/мл при исходном уровне  $92,98 \pm 5,76$  МЕ/мл.

Полученные данные свидетельствуют о сложных механизмах взаимодействия тяжелых металлов с пара-метрами гомеостаза детей, проживающих в экологиче-ски неблагоприятных территориях. Основным векто-ром в построении системы оздоровительных меропр-ятий является снижение токсической нагрузки на ор-ганизм.

### **Выводы**

1. Значительные нарушения в системе клеточного, гуморального иммунитета и системы фагоцитоза являют-ся основой формирования полиорганной патологии у де-тей из экологически неблагоприятных территорий.
2. Методы выявления линейных связей имеют лишь вспомогательное значе-ние для построения доказа-тельной базы участия металлов в возникновении симпто-мов иммунной недостаточности у детей.
3. Chi-square Automatic Interaction Detection – ме-тод можно применять для определения характера пато-генного влияния токсических веществ на ор-ганизм де-тей.

### **Литература:**

1. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность, имму-нодефициты. Лекция. Прил. журн. Рос. вестн. перина-тол. педиатр. М.; 1996.
2. Вельтищев Ю.Е., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей. Химическая экпатология. Лекция. Прил. журн. Рос.вестн. перинатол.педиатр. М.; 1996.
3. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. и др. Эко-логическая иммунология. М.; 1995.
4. Revich B.A. Lead in hair and urine of children and adults from industrialized areas. Arch Environ Health 1994; (49/1): 59-62.
5. McGabe V.J., Lawrence D. The heavy metal lead exhibits B-cell stimulatory activity by enhancing B cell Ia expression and differentiation. J Immunol 1990; 260: 2: 671-677.
6. Sata F., Araki S., Tinagawa T., Morita Y., Sacurai S., Kastuno N. Changes in natural killer cell subpopulations in lead workers. Int Arch Occup Environ Healt 1997; 69: 5: 306-310.
7. Yucsoy B., Turhan A., Ure M., Imir T., Karacaya A. Effects of occupational lead and cadmium exposure on some immunoregulatory cytokine levels in man. Toxicology 1997; Nov 21: 123(1-2): 143-147.
8. Luster M., Don Germolec., Rosental G.J. Immunotoxicology: review and current status. Ann Allergy 1990; 64 (1. 5): 427-436.
9. Luster M., Wurda D., Amentil C. Environmentally related disorders of hematologic and immune system. Med Clin North Amer. 1990; 74: 423.
10. Касохов А.Б. Нарушение иммунобиологической реак-тивности в условиях загрязнения окружающей сре-ды тяжелыми металлами. Российский вестник пери-нотол. и педиатрии 1999; 5: 37-41.
11. Пинигин М.А. Гигиена окружающей среды. М.: Ме-дицина; 1985.
12. Ревич Б.А., Жудoley В.В. Свинец: его экологическое значение и опасность для здоровья детей. М.; 1996.
13. Сидоренко Г.И. Гигиена окружающей среды. М.; 1985.
14. Bustueva K.A., Revich B.A., Bezpalko L.E. Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine. Arch Environ Health. 1994; 49/4: 284-288.
15. Албегова Д.В. Характеристика нефропатий и фак-торов риска их возникновения у детей различных климато-географических регионов. Автореф. дис. ... докт.мед.наук 1984; 13-50.
16. Laurence D. In: Immunotoxicology (Ed. Berlin) 1987; 293-307.