

УДК 613.6:502.3:616.097

DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-96-100.

О. В. Долгих^{a,b}, К. Г. Старкова^a, И. Н. Аликина^a, Ю. А. Челакова^a,
М. А. Гусельников^a, Н. А. Никоношина^a

^a ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

^b Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

МАРКЕРЫ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ АЛЮМИНИЕМ

Исследование показателей иммунной регуляции у детского населения, проживающего на территории промышленного загрязнения алюминием, выявило, что на фоне повышенного в 2.18 раза относительно группы сравнения уровня металла в крови обследованных детей наблюдалось уменьшение относительно физиологической нормы фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток по критерию «фагоцитарного числа» у 85.2% детей, снижение содержания сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA в 1.48, 1.30 и 1.21 раза соответственно относительно группы сравнения. При сравнении с референтными уровнями показано возрастание относительного количества регуляторных CD4⁺CD25⁺CD127⁻-лимфоцитов у 80.0% детей группы наблюдения, снижение количества CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов относительно показателей группы сравнения в среднем в 1.72–1.92 раза, и содержания CD19⁺-клеток в 1.29 раза, а также превышение референтных значений специфической сенсибилизации по концентрации специфических антител IgG к алюминию у 66.4% детского контингента и в 1.86 раза относительно группы сравнения. Исследованные особенности иммунной реактивности могут выступать индикаторными критериями состояния здоровья населения, связанного с напряжением адаптационных механизмов в условиях экспозиции алюминием.

Ключевые слова: иммунная регуляция; фагоцитоз; иммуноглобулины; CD-маркеры; алюминий.

O. V. Dolgikh^{a,b}, K. G. Starkova^a, I. N. Alikina^a, Yu. A. Chelakova^a,
M. A. Guselnikov^a, N. A. Nikonoshina^a

^a FRC for medical and preventive health risk management technologies, Perm, Russian Federation

^b Perm State University, Perm, Russian Federation

MARKERS OF IMMUNE REGULATION IN CHILDREN EXPOSED TO ALUMINUM

The study of immune regulation indicators in the children's population living at the industrial aluminum pollution area revealed that against the background of an increased level of metal in the blood, by 2.18 times regarding the comparison group, there was a decrease of the phagocytic activity of immune cells according to the "phagocytic number" in 85.2 % of children relative to the physiological norm, a reduction in the content of serum immunoglobulins IgG, IgM and IgA by 1.48, 1.30 and 1.21 times, respectively, relative to the comparison group. At the same time, there was an increase in the relative number of regulatory CD4⁺CD25⁺CD127⁻-lymphocytes in 80.0% of the observation group, when compared with reference levels, a decrease in the number of CD16⁺CD56⁺-lymphocytes regarding the comparison group, on an average by 1.72-1.92 times, and the content of CD19⁺-cells by 1.29 times, as well as the excess of the reference values of specific sensitization in the concentration of specific antibodies IgG to aluminum in 66.4% of the children's population, and by 1.86 times relative to the comparison group. The studied features of immune reactivity may be used as indicator criteria for the health state of the population associated with the functioning of adaptation mechanisms under aluminum exposure conditions.

Key words: immune regulation; phagocytosis; immunoglobulins; CD markers; aluminum.

В условиях дестабилизации среды обитания и повышения уровня техногенного воздействия состояние здоровья населения определяется прежде всего адаптационными возможностями регуляторных систем организма, в том числе и функциональным состоянием факторов иммунной регуляции [Зайцева и др., 2016; Ланин, Лебедева, 2016;

Долгих и др., 2017].

Способность металлов, включая и алюминий, влиять на систему иммунной регуляции отмечается многими исследованиями, в первую очередь, иммуноотоксическое действие и реакции гиперчувствительности, однако, данные остаются достаточно противоречивыми, поскольку в зависимости от ис-

точника, количества и продолжительности воздействия алюминий способен оказывать и стимулирующие эффекты на отдельные компоненты системы иммунной реактивности [Zhu et al., 2014; McKee, Fontenot, 2016; Долгих и др., 2018].

Цель работы – исследовать особенности иммунной регуляции у детского населения, проживающего в условиях воздействия алюминием.

Материалы и методы исследований

Обследовали детское население в возрасте 7–11 лет, постоянно проживающее в крупном промышленном центре (г. Шелехов Иркутской обл.) в зоне влияния предприятия по производству алюминия филиала ОАО РУСАЛ Братск, группу наблюдения составили 111 чел. (50 мальчиков и 61 девочка). Группу сравнения включала 25 человек (15 мальчиков и 10 девочек) из «условно чистого» района (пос. Листвянка Иркутской обл.). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, соматической заболеваемости.

Определение массовых концентраций алюминия в биосредах населения проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой в соответствии с документом ФР.1.31.2017.27357 на масс-спектрометре Agilent 7500_{сх} (Agilent Technologies Inc., США). Показатели фагоцитоза исследовали с использованием в качестве объектов формализированные эритроциты барана, содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) оценивали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, специфические антитела к алюминию по критерию IgG определяли методом аллергосорбентного тестирования с ферментной меткой. Популяции и субпопуляции лимфоцитов по мембранным CD-маркерам исследовали на проточном цитометре FACSCalibur («Becton Dickinson», США) с использованием панели меченых моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам («Becton Dickinson», США) и универсальной программы CellQuest.PrO, суммарно регистрируя не менее 10000 событий.

Полученные данные обрабатывали в пакете прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft, США) методом вариационной статистики, рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий между группами определяли по t-критерию Стьюдента. Модели зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» определяли методом корреляционно-регрессионного анализа по критерию Фишера и коэффициенту детерминации (R^2). Различия между группами считались достоверными при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты химико-аналитического исследования показали присутствие алюминия в крови обследованной группы детского населения с повышенным содержанием металла в 38.3% случаев относительно уровней в группе сравнения, в среднем в 2.18 раза (группа наблюдения 0.037 ± 0.013 мг/дм³, группа сравнения 0.017 ± 0.0057 мг/дм³, $p < 0.05$).

Клинико-лабораторное исследование выявило изменение показателей иммунной регуляции у детского населения территории наблюдения (таблица). Параметры фагоцитарной активности достоверно не отличались от установленной физиологической нормы, за исключением пониженного у 85.2% детей «фагоцитарного числа» ($p < 0.05$), а также «процента фагоцитоза» у 40.6% обследованных и «фагоцитарного индекса», различия достоверны по кратностям превышения нормы ($p < 0.05$). Отмечено снижение фагоцитоза по критерию «фагоцитарного индекса» в 1.10 раза относительно группы сравнения ($p < 0.05$). Использование математического моделирования и методического приема оценки отношения шансов изменения иммунологических тестов при возрастании концентрации контаминантов в биологических средах показало достоверное снижение «фагоцитарного индекса» при увеличении содержания алюминия в крови и в моче ($R^2 = 0.23–0.81$; $p < 0.05$).

При сравнительном анализе CD-иммунограммы с референтными уровнями показано достоверное повышение относительного количества регуляторных CD4⁺CD25⁺CD127⁻-лимфоцитов у 80.0% детей группы наблюдения ($p < 0.05$), при этом абсолютное и процентное содержание CD16⁺CD56⁺-клеток снижалось в 33.3–38.1% случаев, а относительный показатель CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов у 28.6% обследованных проб, различия достоверны по кратностям превышения нормы ($p < 0.05$). Отмечено снижение как абсолютного, так и относительного количества CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов относительно показателей группы сравнения, в среднем в 1.72–1.92 раза, и содержания CD19⁺-клеток в 1.29 раза, а также повышение относительной концентрации CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов в 1,86 раза ($p < 0.05$).

Анализ отношения шансов изменения показателей иммунитета при повышении концентрации контаминантов в биологических средах выявил достоверное увеличение уровня CD3⁺CD8⁺- и CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов при возрастании содержания алюминия в моче ($R^2 = 0.40–0.95$; $p < 0.05$).

Наблюдалось изменение концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgG по сравнению с возрастной нормой, достоверно пониженных у 65.5% группы наблюдения ($p < 0.05$), а также IgM и IgA у 39.1 и 26.4% обследованных, различия дос-

товерны по кратностям превышения нормы ($p < 0.05$). В то же время содержание сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA было снижено

относительно группы сравнения в 1.48, 1.30 и 1.21 раза соответственно ($p < 0.05$).

Показатели иммунной регуляции у детского населения в условиях экспозиции алюминием

Показатель	Референтный интервал	Группа наблюдения	Группа сравнения
CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0.09-0.59	0.15±0.057*	0.288±0.097
CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты, %	5-27	6.619±2.142*	11.417±3.69
CD19 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0.09-0.66	0.265±0.039*	0.343±0.052
CD19 ⁺ -лимфоциты, %	6-25	12.286±1.397	13.917±2.192
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0.41-1.59	0.762±0.111	0.891±0.149
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, %	31-60	35.0±3.336	35.417±3.826
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0.19-1.14	0.608±0.112	0.668±0.095
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты, %	13-41	27.571±3.059	27.0±3.459
CD3 ⁺ CD25 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0.1-0.3	0.129±0.052	0.123±0.022
CD3 ⁺ CD25 ⁺ -лимфоциты, %	5-12	6.1±2.371	5.0±0.899
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0.015-0.040	0.062±0.03	0.044±0.018
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ -лимфоциты, %	0.8-1.2	2.992±1.419**	1.747±0.661
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /дм ³	0.4-0.7	0.575±0.163	0.392±0.126
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, %	15-25	29.1±9.88*	15.667±4.711
Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /л	0.964-2.988	1.249±0.058	1.401±0.306
Процент фагоцитоза, %	35-60	35.731±1.017	39.125±5.626
Фагоцитарное число, у.е.	0.8-1.2	0.639±0.027**	0.79±0.16
Фагоцитарный индекс, у.е.	1.5-2.0	1.787±0.053*	1.961±0.153
IgG, г/л	10.96-16.0	10.331±0.318*/**	15.281±1.049
IgM, г/л	1.26-2.2	1.383±0.054*	1.803±0.282
IgA, г/л	1.17-2.2	1.484±0.082*	1.793±0.223
IgE общий, МЕ/см ³	0-99.9	104.18±35.723	203.02±156.407
IgG специфический к алюминию, у.е.	0-0.1	0.212±0.034*/**	0.114±0.047

Одновременно у 22.7% обследованных выявлен повышенный уровень общей сенсибилизации по содержанию IgE общего, не достигший, однако, уровня достоверности. Возрастание показателя IgE общего связано с изменением уровня алюминия в моче ($R^2 = 0.69$; $p < 0.05$). Кроме того, при сравнении с референтными значениями показано возрастание уровня специфической сенсибилизации по концентрации специфических антител IgG к алюминию у 66.4% детского контингента ($p < 0.05$). Также повышение уровня специфических антител IgG к алюминию в 1.86 раза отмечено относительно аналогичного показателя группы сравнения ($p < 0.05$). Увеличиваются шансы повышения концентрации антител IgG к алюминию при возрастании содержания алюминия в крови ($R^2 = 0.57$; $p < 0.05$).

Таким образом, полученные в настоящей работе данные подтверждают существующие представления о способности алюминия оказывать иммуномодулирующие эффекты, влияя на функциональную активность иммунокомпетентных клеток [Zhu et al., 2011, 2012, 2013; Hogenesch, 2013]. При этом проведенное исследование выявило преимущественно угнетающее действие алюминия на клеточные и гуморальные факторы иммунной реактивности с развитием процессов гиперчувствительности к специфическому фактору химического

окружения.

Заключение

Результаты исследования особенностей иммунной регуляции у детского населения, проживающего на территории промышленного загрязнения алюминием, показали угнетение фагоцитарной активности, снижение продукции сывороточных иммуноглобулинов основных классов, активацию регуляторных Т-лимфоцитов, повышение уровня специфической сенсибилизации к алюминию. Выявленные изменения иммунных показателей позволяют рассматривать их в качестве маркерных индикаторов влияния алюминия на здоровье населения и формирования патологических тенденций иммуноопосредованных заболеваний.

Библиографический список

- Долгих О.В. и др. Особенности иммунной регуляции у детского населения в условиях экспозиции металлами // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11(20), № 2. С. 120–122.
- Долгих О.В. и др. Особенности иммунорегуляторных показателей у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции алюминием // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 1. С. 81–84.

- Зайцева Н.В. и др. Изменение иммунных показателей у детей, проживающих в зоне влияния вольфрамово-молибденового комбината // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10(19), № 2(1). С. 100–102.
- Ланин Д.В., Лебедева Т.М. Воздействие химических факторов среды обитания на функции регуляторных систем у детей // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 1. С. 94–96.
- Hogenesch H. Mechanism of immunopotentiality and safety of aluminum adjuvants // *Frontiers in Immunology*. 2013. Vol. 3. P. 406.
- McKee A.S., Fontenot A.P. Interplay of innate and adaptive immunity in metal-induced hypersensitivity // *Current Opinion in Immunology*. 2016. Vol. 42. P. 25–30.
- Zhu Y. et al. Effects of aluminum exposure on the allergic responses and humoral immune function in rats // *Biometals*. 2011. Vol. 24. P. 973–977.
- Zhu Y. et al. Suppressing effects of aluminum trichloride on the T lymphocyte immune function of rats // *Food and Chemical Toxicology*. 2012. Vol. 50(3–4). P. 532–535.
- Zhu Y.Z. et al. Impact of aluminum exposure on the immune system: a mini review // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2013. Vol. 35(1). P. 82–87.
- Zhu Y. et al. Immunotoxicity of aluminum // *Chemosphere*. 2014. Vol. 104. P. 1–6.
- under industrial exposure to metals]. *Rossiiskij immunologičeskij žurnal*. V. 11(20), N 2 (2017): pp. 120–122. (In Russ.)
- Zaytseva N.V., Starkova K.G., Guselnikov M.A., Otavina E.A., Rochev V.P., Mazunina A.A., Lanin D.V., Perminova I.V. [Changing of immune parameters in children living in the area of influence of tungsten and molybdenum plant]. *Rossiiskij immunologičeskij žurnal*. V. 10(19), N 2(1) (2016): pp. 100–102. (In Russ.)
- Lanin D.V., Lebedeva T.M. [The influence of chemical environmental factors on functions and interrelationships of regulatory systems in children]. *Gigiena i sanitarija*. V. 95(1) (2016): pp. 94–96. (In Russ.)
- Hogenesch H. Mechanism of immunopotentiality and safety of aluminum adjuvants. *Frontiers in Immunology*, V. 3 (2013): pp. 406.
- McKee A.S., Fontenot A.P. Interplay of innate and adaptive immunity in metal-induced hypersensitivity. *Current Opinion in Immunology*. V. 42 (2016): pp. 25–30.
- Zhu Y., Xu J., Sun H., Hu C., Zhao H., Shao B., Bah A.A., Li Y. Effects of aluminum exposure on the allergic responses and humoral immune function in rats. *Biometals*. V. 24 (2011): pp. 973–977.
- Zhu Y., Hu C., Li X., Shao B., Sun H., Zhao H., Li Y. Suppressing effects of aluminum trichloride on the T lymphocyte immune function of rats. *Food and Chemical Toxicology*, V. 50(3–4) (2012): pp. 532–535.
- Zhu Y.Z., Liu D.W., Liu Z.Y., Li Y.F. Impact of aluminum exposure on the immune system: a mini review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. V. 35(1) (2013): pp. 82–87.
- Zhu Y., Li Y., Miao L., Wang Y., Liu Y., Yan X., Cui X., Li H. Immunotoxicity of aluminum. *Chemosphere*. V. 104 (2014): pp. 1–6.

References

- Dolgikh O.V., Otavina E.A., Alikina I.N., Kazakova O.A., Zhdanova-Zaplesvichko I.G., Guselnikov M.A. [Peculiarities of immunoregulatory indices in children living in the conditions of aerogenous exposition by aluminum]. *Gigiena i sanitarija*. V. 97(1) (2018): pp. 81–84. (In Russ.)
- Dolgikh O.V., Starkova K.G., Otavina E.A., Kazakova O.A., Guselnikov M.A., Zhdanova I.G. [Peculiarities of immune regulation in children

Об авторах

Долгих Олег Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, зав. отделом иммунологических методов диагностики
ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
ORCID: 0000-0003-4860-3145
614045, Пермь, ул. Монастырская, 82;
oleg@fcrisk.ru; (342)2363930

профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности
ФГБОУВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Старкова Ксения Геннадьевна, кандидат биологических наук, зав. лабораторией

About the authors

Dolgikh Oleg Vladimirovich, doctor of medicine, associate professor, Head of the department of immunobiological diagnostic methods
FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”
ORCID: 0000-0003-4860-3145
82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045;
oleg@fcrisk.ru; (342)2363930

professor of the Department of human ecology and life safety
Perm State University.
15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990

Starkova Ksenia Gennadievna, candidate of biology, Head of the laboratory of immunology and

Поступила в редакцию 25.01.2019

иммунологии и аллергологии
ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
ORCID: 0000-0002-5162-9234
614045, Пермь, ул. Монастырская, 82;
oleg@fcrisk.ru

Аликина Инга Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных методов диагностики
ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
ORCID: 0000-0002-2057-9828
614045, Пермь, ул. Монастырская, 82;
oleg@fcrisk.ru

Челакова Юлия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и аллергологии
ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
ORCID: 0000-0002-9421-6536
614045, Пермь, ул. Монастырская, 82;
oleg@fcrisk.ru

Гусельников Максим Анатольевич, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и аллергологии
ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
ORCID: 0000-0002-6173-6017
614045, Пермь, ул. Монастырская, 82;
oleg@fcrisk.ru

Никоношина Наталья Алексеевна, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и аллергологии
ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
ORCID: 0000-0001-7271-9477
614045, Пермь, ул. Монастырская, 82;
oleg@fcrisk.ru

allergology
FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”.
ORCID: 0000-0002-5162-9234
82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045;
oleg@fcrisk.ru

Alikina Inga Nicolaevna, junior researcher of the laboratory of cellular diagnostic methods
FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”.
ORCID: 0000-0002-2057-9828
82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045;
oleg@fcrisk.ru

Chelakova Yulia Aleksandrovna, junior researcher of the laboratory of immunology and allergology
FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”.
ORCID: 0000-0002-9421-6536
82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045;
oleg@fcrisk.ru

Guselnikov Maksim Anatolyevich, junior researcher of the laboratory of immunology and allergology
FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”.
ORCID: 0000-0002-6173-6017
82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045;
oleg@fcrisk.ru

Nikonoshina Natalya Alekseevna, junior researcher of the laboratory of immunology and allergology
FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”.
ORCID: 0000-0001-7271-9477
82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045;
oleg@fcrisk.ru

Информация для цитирования:

Маркеры иммунной регуляции у детей в условиях экспозиции алюминием / О.В. Долгих и др. // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2019. Вып. 1. С. 96–100. DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-96-100.

Dolgikh O.V., Starkova K.G., Alikina I.N., Chelakova Yu.A., Guselnikov M.A., Nikonoshina N.A. [Markers of immune regulation in children exposed to aluminum]. *Vestnik Permskogo universiteta. Biologija*. Iss. 1 (2019): pp. 96-100. (In Russ.). DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-96-100.

