

Научная статья

## МАРКЕРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕАЛИЗАЦИИ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АЭРОГЕННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СОЕДИНЕНИЙ МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ

С.Л. Валина<sup>1</sup>, И.Е. Штина<sup>1</sup>, О.А. Маклакова<sup>1,2</sup>, Д.А. Эйфельд<sup>1</sup>, О.Ю. Устинова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

<sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

*Высокая распространенность у детей аллергических заболеваний, наличие их тесной связи с качеством среды обитания требуют новых подходов к организации диагностических и профилактических мероприятий.*

*Объектом исследования являлись 247 воспитанников дошкольных образовательных организаций. Установлено, что у детей, постоянно проживающих и / или посещающих не менее трех лет дошкольную образовательную организацию в условиях длительного аэрогенного воздействия низкодозовой химической нагрузки соединениями марганца, никеля ( $0,17-0,23$  ПДК<sub>сс</sub>), содержание в крови данных металлов в 1,9–2,0 раза выше показателей группы сравнения, и в 1,7–2,1 раза – значений регионального фоновое уровня. Дошкольники с контаминацией биосред соединениями марганца и никеля в 1,3–4,5 раза чаще страдали atopическим дерматитом, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой ( $0,23 \leq R^2 \leq 0,73$ ;  $59,2 \leq F \leq 388,1$ ;  $p \leq 0,001$ ).*

*Патогенетическими особенностями реализации аллергических заболеваний, ассоциированных с аэрогенным воздействием химических веществ с сенсибилизирующей активностью, являются: активность общей воспалительной реакции, сенсибилизация у 54–86 % детей (кратность превышения показателей группы сравнения 1,5–4,3 раза), нарушение клеточного метаболизма, истощение ресурсов антиоксидантной защиты у 72 %, дефицит активности фагоцитарного и гуморального звена иммунитета (кратность снижения до 1,2 раза), нарушение цитокиновой регуляции (кратность различий – 2,4–2,5 раза), уменьшение экспрессии рецептора запуска активационного апоптоза, усиление симпатического влияния на модуляцию сердечного ритма у 26,0 % детей. На основании статистического анализа и построения моделей определены маркерные показатели реализации аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием соединений никеля и марганца, являющиеся целевыми для мероприятий профилактической направленности: увеличение распространенности сочетанных форм аллергопатологии, сопряженность с хроническими воспалительно-пролиферативными заболеваниями и расстройствами вегетативной нервной системы, повышение в крови уровня лейкоцитов, эозинофилов, специфического иммуноглобулина E к никелю, снижение фагоцитарного числа, содержания сывороточных IgM, IgA ( $0,07 \leq R^2 \leq 0,74$ ;  $19,3 \leq F \leq 713,2$ ;  $p \leq 0,0001$ ).*

**Ключевые слова:** аллергические заболевания, дети дошкольного возраста, атмосферный воздух, химические вещества с сенсибилизирующей активностью, марганец, никель, маркерные показатели.

Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований в Российской Федерации и за рубежом аллергические заболевания относятся к группе наиболее распространенной патологии дет-

ского возраста [1–5]. Установлено, что заболеваемость отдельными нозологическими формами аллергии среди детей, проживающих в крупных промышленных центрах с размещением предприятий

© Валина С.Л., Штина И.Е., Маклакова О.А., Эйфельд Д.А., Устинова О.Ю., 2020

**Валина Светлана Леонидовна** – кандидат медицинских наук, заведующий отделом гигиены детей и подростков (e-mail: valina@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-27-92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>).

**Штина Ирина Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией комплексных проблем здоровья детей с клинической группой медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения (e-mail: shtina\_irina@mail.ru; тел.: 8 (342) 237-27-92; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5017-8232>).

**Маклакова Ольга Анатольевна** – доктор медицинских наук, заведующий консультативно-поликлиническим отделением; доцент кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-80-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9574-9353>).

**Эйфельд Дарья Александровна** – кандидат биологических наук, заместитель директора по общим вопросам (e-mail: eisfeld@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-77-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>).

**Устинова Ольга Юрьевна** – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе; профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности (e-mail: ustinoва@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-32-64; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

металлургического, машиностроительного профиля, электроэнергетики и высокой насыщенностью автотранспортом, в 4,5 раза превышает аналогичные показатели территорий относительного санитарно-эпидемиологического благополучия. Одним из ведущих факторов высокой распространенности аллергических заболеваний среди детского населения промышленно развитых городов является загрязнение атмосферного воздуха химическими веществами, обладающими сенсибилизирующей активностью (свинец, марганец, никель, хром), а также эффектом суммации или взаимного потенцирования негативных реакций [6–11].

Результаты мониторинговых наблюдений за качеством атмосферного воздуха в центрах активного промышленного производства свидетельствуют о постоянном присутствии ряда металлов (соединения марганца и никеля) в концентрациях, соответствующих или превышающих установленные гигиенические нормативы [12–15].

Являясь преимущественно гаптенами, аэрогенно поступающие химические вещества с сенсибилизирующей активностью в ходе метаболизма подвергаются окислению. Соединяясь с белками, они образуют специфичные комплексные антигены, провоцирующие высвобождение медиаторов местного воспаления и гистаминолиберацию [16]. Негативные факторы среды обитания играют роль триггеров или праймеров патологических процессов, развивающихся в критических органах и системах на фоне дестабилизации адаптационных процессов и повреждения механизмов резистентности [17–20].

Разработка новых подходов к формированию целевых групп населения и определению направленных лечебно-профилактических мероприятий с учетом негативных эффектов при контаминации биосред химическими веществами техногенного происхождения с сенсибилизирующей активностью позволит предотвратить высокие темпы роста заболеваемости аллергическими заболеваниями.

**Цель исследования** – установление у детей маркерных показателей реализации аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием соединений никеля и марганца.

**Материалы и методы.** В группу наблюдения вошли 107 детей в возрасте 5–7 лет, постоянно проживающих и / или посещающих не менее трех лет дошкольную образовательную организацию (ДОО) на территории с содержанием в атмосферном воздухе соединений никеля, марганца на уровне 0,17–0,23 ПДК<sub>сс</sub>. Группу сравнения составили 240 воспитанников ДОО, не подвергающихся воздействию аэрогенной экспозиции химических веществ с сенсибилизирующей активностью. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ).

Медицинские исследования реализованы с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинкской декларацией (1964 г., последний пересмотр – октябрь 2013 г.). Предварительно получено письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и обработку персональных данных.

Количественное определение содержания никеля и его соединений, марганца в крови детей выполнено согласно МУК 4.1.3230-14<sup>1</sup>.

Сбор медико-социологической информации был проведен методом анкетного опроса родителей.

Анализ заболеваемости осуществлен по данным медицинской учетной документации (ф.026/у–2000) и результатам врачебных осмотров (аллерголог, оториноларинголог, педиатр, невролог).

Лабораторная диагностика включала исследование интегральных гематологических показателей, иммунологического и метаболического статуса, неспецифической резистентности, уровня сенсибилизации, состояния окислительно-антиоксидантных процессов.

Оценка вегетативной регуляции выполнена методом кардиоинтервалографии с помощью кардиоритмографической программы «Поли-Спектр-8/ЕХ» («Нейрософт», Россия).

Анализ информации проводили в пакете статистического анализа Statistica 6.0 и специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office. Для сравнения групп по количественным признакам использовали двухвыборочный критерий Стьюдента. Оценку зависимостей между признаками выполняли методами однофакторного дисперсионного и корреляционно-регрессионного анализа. Для количественного описания тесноты связи признаков проводили расчет показателя отношения шансов ( $OR$ ) и его доверительного интервала ( $DI$ ). Различия полученных результатов являлись статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Химико-аналитическое исследование качества атмосферного воздуха территорий размещения ДОО (2014–2018 гг.) показало постоянное присутствие на территории наблюдения соединений никеля и марганца на уровне 0,17–0,23 ПДК<sub>сс</sub>. Среднее содержание соединений никеля и марганца составило  $0,00014 \pm 0,000029$  и  $0,00019 \pm 0,00004$  мг/м<sup>3</sup> соответственно, что было ниже показателей территории сравнения ( $0,000012 \pm 0,000002$  мг/м<sup>3</sup> и  $0,000025 \pm 0,000005$  мг/м<sup>3</sup>,  $p \leq 0,0001$ ).

При анализе содержания в крови химических веществ техногенного происхождения установлено, что у детей группы наблюдения присутствовали соединения никеля, марганца в концентрациях, в 1,9–2,0 раза превышающих показатели группы сравнения ( $0,0047 \pm$

<sup>1</sup> МУК 4.1.3230-14. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/495856222> (дата обращения: 12.09.2020).

$\pm 0,0013$  против  $0,0025 \pm 0,0006$  мкг/см<sup>3</sup> и  $0,022 \pm 0,012$  против  $0,011 \pm 0,001$  мкг/см<sup>3</sup> соответственно,  $p \leq 0,0001$ ) и в 1,7–2,1 раза – региональный фоновый уровень ( $p \leq 0,001$ ). Доля проб крови с повышенным содержанием соединений никеля и марганца в группе наблюдения была в 2,5–2,6 раза выше показателей группы сравнения (72,7 против 28,8 % и 57,1 против 22,1 %,  $p \leq 0,0001$ – $0,001$ ;  $4,6 \leq OR \leq 6,44$ ;  $2,53 \leq DI \leq 12,2$ ;  $0,0001 \leq p \leq 0,001$ ).

Оценка результатов социологического исследования показала отсутствие статистически значимых различий между анализируемыми выборками по социальным, медико-биологическим ( $p > 0,05$ ) и иным факторам (в том числе особенности видового состава растений и сроков их пыления), способным вызвать аналогичные нарушения здоровья детей.

Сравнительный анализ заболеваемости по данным медицинской учетной документации (ф.026/у) и врачебных осмотров показал, что у дошкольников с высоким уровнем в крови химических веществ с сенсibiliзирующей активностью atopический дерматит (L20.8, L20.9) диагностирован в 1,3 раза (48,6 и 36,7 %,  $p = 0,04$ ), аллергический ринит (J30.3, J30.4) – в 1,4 раза (25,0 и 18,4 %,  $p = 0,04$ ), бронхиальная астма (J45) – в 4,5 раза чаще, чем в группе сравнения (9,0 и 2,0 %,  $p = 0,003$ ). Доля детей с сочетанными формами респираторной и кожной аллергии в группе наблюдения превышает показатель группы сравнения в 1,5 раза (47,0 против 32,0 %,  $p = 0,007$ ). Установлена достоверная связь повышения уровня заболеваемости детей бронхиальной астмой с преобладанием аллергического компонента (J45.0), смешанной астмой (J45.8), atopическим дерматитом (L20.8, L20.9) с увеличением концентрации марганца в крови ( $0,23 \leq R^2 \leq 0,52$ ;  $59,2 \leq F \leq 279,5$ ;  $p \leq 0,001$ ). Вклад никеля и его соединений в формирование бронхиальной астмы с преобладанием аллергического компонента (J45.0), аллергии неуточненной (T78.4), atopического дерматита (L20.8, L20.9) может составлять 37,0–73,0 % ( $130,6 \leq F \leq 388,1$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Болезни органов дыхания и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, встречались соответственно у 94,0 и 67,0 % детей группы наблюдения, что в 1,6 раза чаще относительно данных группы сравнения (57,1 и 41,0 %, соответственно,  $p \leq 0,001$ ). Установлено, что в условиях аэрогенного воздействия соединений никеля и марганца вероятность формирования болезней данных классов (МКБ-10) была выше в 2,9–11,0 раза ( $OR = 2,9$ – $11,0$ ;  $DI = 1,64$ – $29,50$ ;  $p \leq 0,0001$ ). При сравнительном анализе частоты встречаемости отдельных нозологических форм класса болезней органов дыхания у детей группы наблюдения хронические болезни миндалин и аденоидов (J35.0, J35.1, J35.2, J35.3, J35.8, J35.9) выявлялись в 3,0 раза чаще, чем в группе сравнения (42,0 против 14,0 %,  $p \leq 0,0001$ ). Установлена зависимость развития хронических болезней миндалин и аденоидов с содержанием соедине-

ний никеля и марганца в крови ( $0,18 \leq R^2 \leq 0,73$ ;  $45,03 \leq F \leq 713,2$ ;  $p \leq 0,0001$ ). Наиболее значимые межгрупповые различия в структуре болезней нервной системы были установлены по нозологии «Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное» (G90.9): среди обследованных детей группы наблюдения эта патология диагностирована у 19,0 %, в то время как в группе сравнения – только у 10,0 % дошкольников ( $p = 0,02$ ). Вклад никеля в развитие расстройств вегетативной нервной системы составил 44,0 %, марганца – 74,0 % ( $F = 214,3$ – $757,9$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

При оценке изменений гематологических показателей о повышенной активности общей воспалительной реакции организма свидетельствовало наличие достоверных различий между содержанием лейкоцитов ( $(7,50 \pm 0,33) \cdot 10^9/\text{дм}^3$ ), моноцитов ( $7,75 \pm 0,34$  %), тромбоцитов ( $(326,68 \pm 11,98) \cdot 10^9/\text{дм}^3$ ) у детей группы наблюдения и физиологическими параметрами ( $p < 0,001$ ), а также показателями группы сравнения ( $(7,07 \pm 0,26) \cdot 10^9/\text{дм}^3$ ,  $7,02 \pm 0,24$  %,  $(293,62 \pm 9,60) \cdot 10^9/\text{дм}^3$  соответственно,  $p = 0,000$ – $0,05$ ). Доля проб крови с повышенным содержанием моноцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в группе наблюдения составила 89,7; 60,7; 48,6 % соответственно, что в 1,2–1,6 раза выше показателей группы сравнения (73,8; 45,0; 30,6 %,  $p = 0,001$ – $0,007$ ). Установлена прямая корреляционная связь между концентрацией никеля и его соединений и моноцитозом в крови ( $r = 0,12$ ,  $p = 0,04$ ). Выявлена достоверная связь вероятности повышения уровня лейкоцитов в крови с увеличением содержания марганца в крови, вклад которого составил 26 % ( $F = 97,2$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

На участие в воспалении специфических реактивных клеточных форм указывает повышение у детей с контаминацией биосред металлами относительно количества эозинофилов в крови ( $4,38 \pm 0,58$  %) и эозинофильно-лимфоцитарного индекса ( $0,108 \pm 0,016$  усл. ед.) по отношению к физиологическим значениям ( $p < 0,0001$ ) и группе сравнения ( $3,17 \pm 0,36$  % и  $0,07 \pm 0,01$  усл. ед., соответственно,  $p \leq 0,001$ ). Праймирующий эффект данных химических веществ в отношении развития гиперреактивности подтверждает выявленная зависимость уровня эозинофилии от концентрации марганца ( $R^2 = 0,25$ ;  $F = 93,2$ ;  $p \leq 0,0001$ ) и никеля в крови ( $R^2 = 0,32$ ;  $F = 126,9$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

Тенденция к снижению активности щелочной фосфатазы у детей группы наблюдения ( $342,88 \pm 12,41$  против  $366,84 \pm 10,26$  Е/дм<sup>3</sup>,  $p \leq 0,001$ ), вероятно, обусловлена мембранотоксическим эффектом действия марганца и активным метаболическим потреблением в процессе биотрансформации. О снижении белковообразовательной функции печени у детей с повышенным содержанием в крови химических веществ с сенсibiliзирующей активностью свидетельствует более низкий уровень общего белка ( $70,96 \pm 0,89$  г/дм<sup>3</sup>) и альбуминов ( $42,40 \pm 0,93$  г/дм<sup>3</sup>)

в сыворотке крови относительно аналогичных показателей в группе сравнения ( $72,54 \pm 0,59$  г/дм<sup>3</sup> и  $43,6 \pm 0,59$  г/дм<sup>3</sup>,  $p = 0,01-0,03$ ). Выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией никеля и уровнем альбуминов в крови ( $r = -0,162$ ,  $p = 0,008$ ).

Истощение антиоксидантной защиты, выражающееся в снижении уровня общей антиоксидантной активности плазмы (АОА), отмечалось у 72 % детей группы наблюдения, что в 1,3 раза превышало показатель в группе сравнения (53 %,  $p = 0,001$ ). Среднегрупповое значение АОА у детей в условиях аэрогенного воздействия соединений никеля и марганца было ниже показателя группы сравнения ( $34,002 \pm 1,09$  против  $35,911 \pm 0,66$  %,  $p \leq 0,001$ ) и нижней границы физиологического норматива ( $p < 0,0001$ ). Вероятность истощения антиоксидантных резервов у детей группы наблюдения была в 2,3 раза выше, чем в группе сравнения ( $OR = 2,26$ ,  $DI = 1,27-4,10$ ;  $p = 0,009$ ).

Тенденцию к угнетению Th-1-зависимого ответа у детей с контаминацией биосред металлами характеризует снижение содержания наиболее значимого регулятора атопического процесса – гамма-интерферона, уровень которого был в 2,4 раза ниже показателя группы сравнения ( $3,26 \pm 2,91$  против  $7,84 \pm 3,25$  пг/мл,  $p = 0,03$ ).

Кратность превышения среднегруппового уровня белка VEGF, способствующего поддержанию процесса аллергического воспаления за счет способности повышать проницаемость сосудов, у детей группы наблюдения составила 2,5 раза относительно таковых данных группы сравнения ( $172,88 \pm 51,47$  и  $67,95 \pm 20,10$  пг/мл,  $p < 0,0001$ ).

Несмотря на то что количественный показатель продукции общего иммуноглобулина Е (IgE) не имел существенных различий у детей сравниваемых групп ( $101,51 \pm 35,12$  и  $78,84 \pm 31,09$  МЕ/мл,  $p = 0,25$ ), повышенные уровни специфических IgE выявлялись чаще у дошкольников группы наблюдения: 53,6 % детей имели IgE к шерсти кошки в значениях, превышающих нормативный уровень (в 2,3 раза выше показателя в группе сравнения – 23,1 %,  $p < 0,0001$ ;  $OR = 3,8$ ,  $DI = 2,09-7,07$ ;  $p < 0,0001$ ); 85,7 % – к *Aspergillus niger* (в 1,4 раза выше группы сравнения,  $p < 0,0001$ ;  $OR = 3,9$ ,  $DI = 2,01-7,95$ ;  $p < 0,0001$ ). Среднегрупповые значения IgE к *Dermatophagoides pteronissimus* и к *Aspergillus niger* у детей в условиях внешнесредовой экспозиции были также достоверно выше в 2,5–4,3 раза аналогичных показателей группы сравнения ( $0,4 \pm 0,14$  против  $0,16 \pm 0,06$  усл. ед. и  $0,26 \pm 0,09$  против  $0,06 \pm 0,03$  усл. ед.,  $p < 0,0001$ ). Выявленные особенности связаны с тем, что на начальном этапе техногенные химические факторы выступают в роли праймеров, индуцирующих процесс сенсибилизации. Кратность превышения уровня специфического иммуноглобулина Е к никелю у дошкольников группы наблюдения относительно аналогичного показателя группы сравнения соста-

вила 1,5 раза ( $0,28 \pm 0,05$  против  $0,18 \pm 0,02$  МЕ/см<sup>3</sup>,  $p < 0,0001$ ). Выявлена статистически достоверная причинно-следственная связь между уровнем IgE к никелю и содержанием никеля в крови ( $R^2 = 0,49$ ;  $F = 71,13$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

У детей с контаминацией биосред соединениями марганца и никеля установлена гипофункция гуморального звена иммунитета, характеризующаяся снижением у 64,2–72,5 % содержания сывороточных иммуноглобулинов М ( $1,21 \pm 0,04$  г/дм<sup>3</sup>) и G ( $10,16 \pm 0,29$  г/дм<sup>3</sup>) относительно физиологического норматива ( $p < 0,0001$ ). Кратность снижения уровня IgM по отношению к показателю группы сравнения составила 1,2 раза ( $1,21 \pm 0,04$  г/дм<sup>3</sup> и  $1,4 \pm 0,06$  г/дм<sup>3</sup>,  $p < 0,0001$ ), а вероятность снижения IgM в группе наблюдения была в 4,0 раза выше ( $OR = 4,01$ ,  $DI = 2,25-7,34$ ;  $p = 0,00$ ). Выявлена обратная корреляционная связь между содержанием никеля в крови и концентрацией IgM ( $r = -0,133$ ,  $p = 0,03$ ). Установлено, что у детей группы наблюдения более низкий уровень сывороточного IgA относительно значения в группе сравнения ( $1,39 \pm 0,07$  против  $1,49 \pm 0,11$  г/дм<sup>3</sup>,  $p < 0,0001$ ) обусловлен воздействием никеля ( $R^2 = 0,35$ ;  $F = 144,75$ ;  $p < 0,001$ ).

Анализ состояния неспецифической резистентности по показателям общего фагоцитоза позволил отметить у дошкольников группы наблюдения снижение значений фагоцитарного индекса ( $1,82 \pm 0,04$  усл. ед.) и фагоцитарного числа ( $0,88 \pm 0,06$  усл. ед.) до 1,2 раза по отношению к показателям группы сравнения ( $2,06 \pm 0,09$  и  $1,05 \pm 0,11$  усл. ед. соответственно,  $p \leq 0,001-0,01$ ). Количество детей с пониженным значением фагоцитарного числа в группе наблюдения составило 49,5 %, что в 1,6 раза выше аналогичного показателя группы сравнения (30,6 %,  $p = 0,001$ ). Вероятность снижения фагоцитарного числа в группе наблюдения в 2,2 раза выше относительно такового группы сравнения ( $OR = 2,2$ ,  $DI = 1,25-3,96$ ;  $p = 0,01$ ). Выявлено достоверное снижение фагоцитарного числа при увеличении содержания марганца в крови ( $R^2 = 0,07$ ;  $F = 19,3$ ;  $p = 0,0001$ ).

У 65,0 % детей с содержанием в крови химических соединений с сенсибилизирующей активностью, до 2,1 раза превышающей региональный фоновый уровень, отмечалось уменьшение экспрессии рецептора запуска активационного апоптоза среди CD95+ лимфоцитов относительно группы сравнения ( $14,65 \pm 2,45$  против  $23,95 \pm 3,52$  % и  $(0,43 \pm 0,08) \cdot 10^9$ /л против  $(0,68 \pm 0,14) \cdot 10^9$ /л,  $p \leq 0,001-0,002$ ). Вероятность снижения у детей группы наблюдения относительного количества CD3+CD95+ лимфоцитов в 7,2 раза, абсолютного количества – до 17,0 раза выше, чем в группе сравнения ( $7,25 \leq OR \leq 17,36$ ;  $3,92 \leq DI \leq 50,68$ ;  $p < 0,0001$ ).

Значимую роль в развитии аллергических реакций играют неспецифические механизмы, в частности, нарушение равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделами нервной системы. Усиление симпатического влияния на модуляцию

сердечного ритма отмечалось у каждого четвертого ребенка группы наблюдения (25,7 %), что в 2,3 раза чаще, чем в группе сравнения (11,0 %,  $p = 0,03$ ). Вероятность преобладания у этих детей симпатической регуляции в 2,7 раза выше, чем у дошкольников группы сравнения ( $OR = 2,7$ ;  $DI = 1,3-6,05$ ;  $p = 0,01$ ).

На основании статистического анализа данных санитарно-гигиенических, клинико-лабораторных, функциональных исследований, оценки зависимостей между признаками, построения и анализа моделей определены маркерные показатели и особенности патогенетических механизмов развития негативных эффектов в виде реализации аллергических реакций у дошкольников, подвергающихся длительному аэрогенному низкодозовому воздействию химических факторов.

В условиях аэрогенного влияния техногенных химических веществ с сенсибилизирующей активностью (соединения марганца и никеля) ключевыми патогенетическими звеньями развития аллергических заболеваний являются: для никеля – снижение белоксинтезирующей функции печени ( $\downarrow$ альбуминов;  $r = -0,162$ ,  $p = 0,008$ ), угнетение гуморального звена иммунного ответа ( $\downarrow$ IgM, IgA;  $R^2 = 0,35$ ;  $F = 144,75$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = -0,133$ ,  $p = 0,03$ ), специфическая сенсибилизация ( $\uparrow$ IgE к никелю;  $R^2 = 0,49$ ;  $F = 71,13$ ;  $p < 0,0001$ ); для марганца – снижение фагоцитарной активности ( $\downarrow$ соединений фагоцитарного числа;  $R^2 = 0,07$ ;  $F = 19,3$ ;  $p = 0,0001$ ); связанные с содержанием соединений никеля и марганца в крови: неспецифическая сенсибилизация ( $\uparrow$ эозинофилов;  $0,25 \leq R^2 \leq 0,32$ ;  $93,2 \leq F \leq 126,9$ ;  $p \leq 0,0001$ ), активность общей воспалительной реакции ( $\uparrow$ моноцитов, лейкоцитов;  $r = 0,12$ ,  $p = 0,04$ ;  $R^2 = 0,26$ ;  $F = 97,2$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

Таким образом, маркерными показателями реализации аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием соединений никеля и марганца, являются: увеличение распространенности сочетанных форм аллергопатологии в 1,5 раза, сопряженность с хроническими воспалительно-пролиферативными заболеваниями (кратность различий – до 3,0 раза), расстройствами вегетативной нервной системы (кратность различий – 1,9 раза), выраженность неспецифического (лейкоцитоз – кратность повышения 1,1 раза) и иммунного воспаления (моноцитоз – кратность повышения 1,3 раза; угнетение гуморального звена (IgM, IgA) и снижение фагоцитарной активности (фагоцитарное число) – кратность различий 1,2 раза); специфическая сенсибилизация (повышение IgE к никелю – кратность различий 1,5 раза), неспецифической сенсибилизации (эозинофилия – кратность различий 1,5 раза), истощение антиоксидантной защиты (снижение АОА – кратность снижения 1,1 раза).

Установленные маркерные показатели являются целевыми для мероприятий диагностической и профилактической направленности. Основными направлениями профилактических мероприятий в отношении реализации аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием химических веществ с сенсибилизирующей активностью, являются: снижение уровня содержания химических веществ в организме, санация хронических очагов инфекции, в том числе ЛОР-органов, снижение активности воспалительного процесса, восстановление антиоксидантной защиты и вегетативного гомеостаза, модуляция иммунного ответа.

#### Выводы:

1. В условиях длительного аэрогенного воздействия низкодозовой химической нагрузки соединениями никеля, марганца ( $0,17-0,23$  ПДК<sub>с</sub>) у детей с содержанием в крови данных металлов, в 1,7–2,1 раза превышающем региональный фоновый уровень, атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма диагностировались в 1,3–4,5 раза чаще относительно группы сравнения ( $0,23 \leq R^2 \leq 0,73$ ;  $59,2 \leq F \leq 388,1$ ;  $p \leq 0,001$ ).

2. У дошкольников с повышенным содержанием в крови соединений никеля и марганца установлены патогенетические особенности реализации аллергических заболеваний, проявляющиеся активностью общей воспалительной реакции у 60,7–89,7 %, сенсибилизацией – у 53,6–85,7 %, истощением антиоксидантных резервов – у 72,0 %, нарушением клеточного метаболизма, гуморального и фагоцитарного звена иммунитета – у 49,5–72,5 %, регуляции апоптоза – у 65,0 %, процессов межклеточного взаимодействия, вегетативным дисбалансом – у 25,7 % детей.

3. Определены маркерные показатели реализации аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием химических веществ с сенсибилизирующей активностью (соединения никеля и марганца), являющиеся целевыми для мероприятий профилактической направленности: угнетение гуморального звена (IgM, IgA), специфическая сенсибилизация (IgE к никелю), связанные с воздействием никеля ( $0,35 \leq R^2 \leq 0,49$ ;  $71,13 \leq F \leq 144,75$ ;  $p \leq 0,001$ ); снижение фагоцитарной активности (фагоцитарное число), связанное с воздействием марганца ( $R^2 = 0,07$ ;  $F = 19,3$ ;  $p = 0,0001$ ); неспецифическая сенсибилизация (эозинофилия), воспаление (лейкоциты), обусловленные влиянием никеля, марганца ( $0,25 \leq R^2 \leq 0,32$ ;  $93,2 \leq F \leq 126,9$ ;  $p \leq 0,0001$ ).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н. Аллергическая заболеваемость детей и подростков в современных экологических условиях // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 2. – С. 40–46.
2. Эффективность применения противовоспалительных препаратов антилейкотриенового действия (на примере алмонта) как средства, контролирующего терапию бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей / А.В. Бурлуцкая, В.Н. Фирсова, Д.В. Сутовская, Е.С. Траленко, А.Ф. Дремлюгова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – Т. 55, № 1–1. – С. 90–97.
3. Причины возникновения, клиника и лечение аллергического ринита и бронхиальной астмы (краткий обзор иностранной литературы) / М.Н. Гуртовая, Н.Я. Прокопьев, Е.Т. Колунин, Д.Г. Губин, А.М. Дуров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 29–37.
4. Швецова Е.С., Короткова Т.С. Распространенность аллергических заболеваний среди всех возрастных групп населения Липецкой области // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 92–93.
5. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from the BAMSE birth cohort / N. Ballardini, I. Kull, T. Lind, E. Hallner, C. Almqvist, E. Ostblom, E. Melén, G. Pershagen [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 537–544. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02786.x
6. Association between particulate matter concentration and symptoms of atopic dermatitis in children living in an industrial urban area of South Korea / I. Oh, J. Lee, K. Ahn, J. Kim, Y.-M. Kim, C.S. Sim, Y. Kim // Environ Res. – 2018. – № 160. – P. 462–468. DOI: 10.1016/j.envres.2017.10.030
7. Shima M. Health Effects of Air Pollution: A Historical Review and Present Status // Nihon Eiseigaku Zasshi. – 2017. – Vol. 72, № 3. – P. 159–165. DOI: 10.1265/jjh.72.159
8. Нестерова А.В., Потатуркина-Нестерова Н.И., Нестеров А.С. Современное состояние проблемы аллергического ринита у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 226–227.
9. Синёва Е.Л., Панкова В.Б., Саранча Е.О. Распространенность и структура заболеваний ЛОР-органов у детей промышленных регионов // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, № 2. – С. 48–52.
10. Эрназарова Х.Х., Адылова З.У. Распространенность аллергических заболеваний в мире // International scientific review. – 2017. – Т. 33, № 2. – С. 48–52.
11. School environment associates with lung function and autonomic nervous system activity in children: a cross-sectional study / I. Paciencia, J.C. Rufo, D. Silva, C. Martins, F. Mendes, T. Rama, A. Rodolfo, J. Madureira [et al.] // Scientific Reports. – 2019. – № 9. – P. 15156. DOI: 10.1038/s41598-019-51659-y
12. Анализ причинно-следственных связей уровней биологических маркеров экспозиции тяжелых металлов с их персонафицированной дозой нагрузки в зоне влияния отходов крупного металлургического комбината / С.В. Клейн, С.А. Вековщина, С.Ю. Балашов, М.Р. Камалудинов, Н.Г. Атискова, А.В. Недошитова, С.С. Ханхареев, Е.В. Мадеева // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 29–35.
13. Анализ показателей иммунного статуса у детей в условиях аэрогенной экспозиции металлами / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, О.А. Бубнова, Е.А. Отавина, Н.В. Безрученко, А.А. Колегова, А.А. Мазунина, М.А. Гусельников // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 26–29.
14. Arruti A., Fernández-Olmo I., Irabien A. Impact of the global economic crisis on metal levels in particulate matter (PM) at an urban area in the Cantabria Region (Northern Spain) // Environ Pollut. – 2011. – Vol. 159, № 5. – P. 1129–1135. DOI: 10.1016/j.envpol.2011.02.008
15. SUNSPACE, A Porous Material to Reduce Air Particulate Matter (PM) / A. Zanoletti, F. Bilo, L. Borgese, L.E. Depero, A. Fahimi, J. Ponti, A. Valsesia, R. La Spina, T. Montini, E. Bontempi // Front Chem. – 2018. – № 6. – P. 534. DOI: 10.3389/fchem.2018.00534
16. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Сбоев А.С. Медико-профилактические технологии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 17–22.
17. Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Алексеева А.В. Возрастная структура и динамика заболеваемости болезнями органов дыхания и вегетативной нервной системы у детей, проживающих в условиях комбинированного аэрогенного воздействия химических факторов техногенного происхождения // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 75–78.
18. Симонова И.Н., Антонюк М.В. Роль техногенного загрязнения воздушной среды в развитии бронхолегочной патологии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – Т. 59, № 1. – С. 14–20.
19. Хисматуллина З.Н. Заболевания, связанные с воздействием химических факторов окружающей среды // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – Т. 16, № 20. – С. 170–178.
20. Silvestre M.C., Dos Reis V.M.S. Evaluation of the profile of inflammatory cytokines, through immunohistochemistry, in the skin of patients with allergic contact dermatitis to nickel in the acute and chronic phases // An. Bras. Dermatol. – 2018. – Vol. 93, № 6. – P. 829–835. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187126

*Маркерные показатели реализации у детского населения аллергических реакций, ассоциированных с аэрогенным воздействием соединений марганца и никеля / С.Л. Валина, И.Е. Штина, О.А. Маклакова, Д.А. Эйфельд, О.Ю. Устинова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 84–91. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.09*

Research article

**MARKERS SHOWING ALLERGIC REACTIONS IN CHILDREN CAUSED BY AEROGENIC EXPOSURE TO MANGANESE AND NICKEL COMPOUNDS****S.L. Valina<sup>1</sup>, I.E. Shtina<sup>1</sup>, O.A. Maklakova<sup>1,2</sup>, D.A. Eisfel'd<sup>1</sup>, O.Yu. Ustinova<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation<sup>2</sup>Perm State University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

*High prevalence of allergic diseases among children and their close relation with quality of the environment require new approaches to organizing diagnostic and prevention activities.*

*Our research objects were 247 children attending pre-school children facilities (PSCF).*

*It was detected that children who permanently lived and/or attended a pre-school facility for not less than three years under long-term chemical aerogenic exposure to manganese and nickel compounds in low doses (0.17–0.23 MPC average daily) had contents of these metals in their blood that were 1.9–2.0 times higher than the same parameter in children from the reference group and 1.7–2.1 times higher than background level in the region. Pre-school children with their biological media being contaminated with nickel and manganese compounds suffered from atopic dermatitis, allergic rhinitis, and bronchial asthma 1.3–4.5 times more frequently ( $0.23 \leq R^2 \leq 0.73$ ;  $59.2 \leq F \leq 388.1$ ;  $p \leq 0.001$ ).*

*Allergic diseases associated with aerogenic exposure to chemicals with sensitizing power have certain pathogenetic peculiarities such as active overall inflammatory reaction; sensitization in 54–86 % children (the parameter is 1.5–4.3 times higher than in the reference group); cellular metabolism disorder; depletion of antioxidant protection resources in 72 % children; deficient activity of phagocytic and humoral section in immunity (1.2 times lower than in the reference group); cytokine regulation disorders (2.4–2.5 time difference); reduced expression of a receptor that induces activation apoptosis; stronger sympathetic influence on heart rate modulation in 26.0 % children. Basing on statistical analysis and model making, we determined markers that showed occurring allergic reactions caused by aerogenic exposure to manganese and nickel compounds. These markers are targets for prevention activities; they include growth in allergic pathologies prevalence; these pathologies occurring together with chronic inflammatory-proliferative diseases and disorders in the vegetative nervous system; increased contents of leukocytes, eosinophils, and immunoglobulin E specific to nickel in blood; a decrease in phagocyte number and contents of IgM, IgA in blood serum ( $0.07 \leq R^2 \leq 0.74$ ;  $19.3 \leq F \leq 713.2$ ;  $p \leq 0.0001$ ).*

**Key words:** allergic diseases, pre-school children, ambient air, chemicals with sensitizing power, manganese, nickel, markers.

**References**

1. Balabolkin I.I., Terletskaya R.N. Allergic case rate of children and adolescents in the modern ecological conditions. *Pediatr*, 2014, vol. 5, no. 2, pp. 40–46 (in Russian).
2. Burlutskaya A.V., Firsova V.N., Sutovskaya D.V., Tralenko E.S., Dremlyugova A.F. Anti-inflammatory antileukotrienes efficiency (almost as an example) to control bronchial asthma and allergic rhinitis in children. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*, 2017, vol. 55, no. 1–1, pp. 90–97 (in Russian).
3. Gurtovaya M.N., Prokop'ev N.Ya., Kolunin E.T., Gubin D.G., Durov A.M. Allergic rhinitis and bronchial asthma: the incidence, causes, and treatment (review of foreign literature). *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2016, vol. 10, no. 1, pp. 29–37 (in Russian).

© Valina S.L., Shtina I.E., Maklakova O.A., Eisfel'd D.A., Ustinova O.Yu., 2020

**Svetlana L. Valina** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department for Children and Teenagers Hygiene (e-mail: valina@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-27-92; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-1598>).

**Irina E. Shtina** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory for Complex Issues of Children's Health with a Clinical Group dealing with Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (e-mail: shtina\_irina@mail.ru; tel.: +7 (342) 237-27-92; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5017-8232>).

**Olga A. Maklakova** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Consulting and Polyclinic Department; Associate professor at the Department for Human Ecology and Life Safety (e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-80-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9574-9353>).

**Dar'ya A. Eisfel'd** – Candidate of Biological Sciences, Deputy Director responsible for general issues (e-mail: eisfeld@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-77-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>).

**Olga Yu. Ustinova** – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director responsible for clinical work; Professor at the Department for Human Ecology and Life Safety (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-32-64; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

4. Shvetsova E.S., Korotkova T.S. The prevalence of allergic diseases among all age groups of the population of Lipetsk region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 4, pp. 92–93 (in Russian).
5. Ballardini N., Kull I., Lind T., Hallner E., Almqvist C., Ostblom E., Melén E., Pershagen G. [et al.]. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from the BAMSE birth cohort. *Allergy*, 2012, vol. 67, no. 4, pp. 537–544. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02786.x
6. Oh I., Lee J., Ahn K., Kim J., Kim Y.-M., Sim C.S., Kim Y. Association between particulate matter concentration and symptoms of atopic dermatitis in children living in an industrial urban area of South Korea. *Environ Res*, 2018, no. 160, pp. 462–468. DOI: 10.1016/j.envres.2017.10.030
7. Shima M. Health Effects of Air Pollution: A Historical Review and Present Status. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 2017, vol. 72, no. 3, pp. 159–165. DOI: 10.1265/jjh.72.159
8. Nesterova A.V., Potaturkina-Nesterova N.I., Nesterov A.S. The current state of the problem of allergic rhinitis in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 5, pp. 226–227 (in Russian).
9. Sineva E.L., Pankova V.B., Sarancha E.O. The prevalence and structure of ENT diseases in the children residing in the industrial regions. *Vestnik otorinolaringologii*, 2015, vol. 80, no. 2, pp. 48–52 (in Russian).
10. Ernazarova Kh.Kh., Adylova Z.U. The prevalence of allergic diseases in the world. *International scientific review*, 2017, vol. 33, no. 2, pp. 48–52 (in Russian).
11. Paciencia I., Rufo J.C., Silva D., Martins C., Mendes F., Rama T., Rodolfo A., Madureira J. [et al.]. School environment associates with lung function and autonomic nervous system activity in children: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 2019, no. 9, pp. 15156. DOI: 10.1038/s41598-019-51659-y
12. Kleyn S.V., Vekovshina S.A., Balashov S.Yu., Kamaltdinov M.R., Atiskova N.G., Nedoshitova A.V., Khankhareev S.S., Madeeva E.V. Analysis of cause-effect relations of the levels of biological markers of exposure to heavy metals with their personalized loading dose in the areas of wastes' influence induced by the operation of the metallurgical plant in the past. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 1, pp. 29–35 (in Russian).
13. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Bubnova O.A., Otavina E.A., Bezruchenko N.V., Kolegova A.A., Mazunina A.A., Gusel'nikov M.A. Features of fixing the genetic polymorphism in dyads «mother-child» in the conditions of aerogenous exposure to metals. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 1, pp. 26–29 (in Russian).
14. Arruti A., Fernández-Olmo I., Irabien A. Impact of the global economic crisis on metal levels in particulate matter (PM) at an urban area in the Cantabria Region (Northern Spain). *Environ Pollut*, 2011, vol. 159, no. 5, pp. 1129–1135. DOI: 10.1016/j.envpol.2011.02.008
15. Zanoletti A., Bilo F., Borgese L., Depero L.E., Fahimi A., Ponti J., Valsesia A., La Spina R., Montini T., Bontempi E. SUN-SPACE, A Porous Material to Reduce Air Particulate Matter (PM). *Front Chem*, 2018, no. 6, pp. 534. DOI: 10.3389/fchem.2018.00534
16. Zaitseva N.V., Ustinova O.Yu., Sboev A.S. Medical and preventive technologies for risk management of health problems associated with exposure to environmental factors. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 17–22 (in Russian).
17. Maklakova O.A., Ustinova O.Yu., Alekseeva A.V. Age structure and dynamics of the morbidity rate of respiratory and autonomous nervous system diseases in children living in conditions of the aerogenous impact of chemical factors of technogenic origin (cohort study). *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 1, pp. 75–78 (in Russian).
18. Simonova I.N., Antonyuk M.V. Role of industrial air pollution in growth of bronchopulmonary pathology. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*, 2015, vol. 59, no. 1, pp. 14–20 (in Russian).
19. Khismatullina Z.N. Zabolevaniya, svyazannye s vozdeistviem khimicheskikh faktorov okruzhayushchei sredy [Diseases caused by exposure to chemical environmental factors]. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*, 2013, vol. 16, no. 20, pp. 170–178 (in Russian).
20. Silvestre M.C., Dos Reis V.M.S. Evaluation of the profile of inflammatory cytokines, through immunohistochemistry, in the skin of patients with allergic contact dermatitis to nickel in the acute and chronic phases. *An Bras Dermatol*, 2018, vol. 93, no. 6, pp. 829–835. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187126

Valina S.L., Shtina I.E., Maklakova O.A., Eysfel'd D.A., Ustinova O.Yu. Markers showing allergic reactions in children caused by aerogenic exposure to manganese and nickel compounds. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 84–91. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.09.eng

Получена: 29.09.2020

Принята: 21.11.2020

Опубликована: 31.12.2020