



Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кольдибекова Ю.В., Устинова О.Ю.,
Кобякова О.А.

Обоснование ассоциативных связей показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, системы крови и иммунной системы у детей с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

Введение. Актуальной гигиенической проблемой в регионах с интенсивным промышленным освоением остаётся ненадлежащее качество атмосферного воздуха, которое обуславливает неприемлемые риски развития соматических заболеваний у населения в местах его постоянного проживания. **Цель исследования** заключается в установлении ассоциативных связей показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания и системы крови с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови у детей.

Материалы и методы. Проведена гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха селитебной застройки, оценён риск, выполнены химико-аналитические, биохимические, общеклинические, иммунологические и протеомные исследования, статистический анализ.

Результаты. Установлены ассоциативные связи повышенного содержания меди, никеля и хрома в крови с изменением показателей негативных эффектов. Маркерами формирования хронического воспаления, сопровождающегося дисбалансом клеточного и гуморального звена иммунитета, являются снижение фагоцитарного индекса и числа, гиперпродукция IgG, специфического к меди, общего IgG; маркером возможного нарушения каскада ферментативных реакций плазменной системы свёртывания крови и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза выступает снижение экспрессии протромбина, витронектина и бета-субъединицы гемоглобина; маркером развития индукции окислительных процессов служит повышение МДА в плазме крови.

Ограничения исследования. В проведённом исследовании не исключается вероятность изменения лабораторных показателей, а также показателей заболеваемости, связанная с возможным влиянием иных факторов (наследственность, половозрастные особенности), не изученных в данной работе.

Заключение. Полученные результаты целесообразно использовать для осуществления адресных мер профилактики негативных последствий со стороны органов дыхания, иммунной системы и системы крови, этиопатогенетически связанных с аэрогенным комбинированным воздействием оксидов никеля, хрома и меди.

Ключевые слова: повышенные концентрации меди, никеля и хрома в крови; негативные эффекты; органы дыхания; система крови; иммунная система; детское население

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (протокол № 1 от 06.02.2021 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Для цитирования: Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кольдибекова Ю.В., Устинова О.Ю., Кобякова О.А. Обоснование ассоциативных связей показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, системы крови и иммунной системы у детей с повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(11): 1347–1353. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-11-1347-1353> <https://elibrary.ru/hhmmky>

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: zem@fcrisk.ru

Участие авторов: Землянова М.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи; Устинова О.Ю. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Кольдибекова Ю.В. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка материала, написание текста; Кобякова О.А. — сбор и обработка материала, написание текста. *Все соавторы* — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа выполнена в соответствии с Государственным заданием (гос. задание № 141-03-2021-029/3 от 22.09.2021 г.) Российской Федерации в рамках реализации программы «Обеспечение химической и биологической безопасности Российской Федерации» на период 2021–2024 гг.».

Поступила: 06.09.2022 / Принята к печати: 03.10.2022 / Опубликована: 30.11.2022

Marina A. Zemlyanova, Nina V. Zaitseva, Juliya V. Koldibekova, Olga Yu. Ustinova,
Olga A. Kobjakova

Substantiation of marker indicators of diseases of the respiratory organs and the blood system in children with elevated blood levels of copper, nickel and chromium

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation

Introduction. An urgent hygienic problem in regions with intensive industrial development is inadequate air quality, which causes unacceptable risks of developing somatic diseases among the population in their places of permanent residence.

The purpose of the study is to substantiate the associative relationships of indicators of negative effects on the respiratory organs and the blood system with an elevated blood content of copper, nickel and chromium in children.

Materials and methods. A hygienic assessment of the quality of ambient air in residential buildings was carried out, the risk was assessed, chemical-analytical, biochemical, general clinical, immunological and proteomic studies and statistical analysis were performed.

Results. Established associative relationships of increased blood levels of copper, nickel and chromium with a change in the indicators of negative effects. Markers of the formation of chronic inflammation, accompanied by an imbalance of cellular and humoral immunity, are a decrease in the phagocytic index and number, overproduction of copper-specific IgG, total IgG; markers of a possible violation of the cascade of enzymatic reactions of the plasma system of blood coagulation and vascular-platelet hemostasis is a decline in the expression of prothrombin, vitronectin and hemoglobin beta subunit; development of induction of oxidative processes including an increase in MDA in blood plasma.

Limitations. The conducted study does not make it possible to draw unambiguous conclusions about the effect of the studied chemicals on changes in biochemical and hematological parameters, and as well as morbidity rates, since the possibility of the impact of other factors (heredity, gender and age characteristics) not studied in this work is not excluded.

Conclusion. It is expedient to use the obtained results for the implementation of targeted measures to prevent negative consequences on the part of the respiratory system, the immune system, and the blood system, etiopathogenetically associated with the aerogenic combined effect of nickel, chromium and copper oxides.

Keywords: elevated concentrations of copper; nickel and chromium in the blood; negative effects; respiratory system; blood system; the immune system; child population

Compliance with ethical standards. Compliance with ethical standards. The study was approved by the local ethics committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Population Health Risk Management of Rosпотребнадзор (protocol No. 1 dated February 6, 2021), and was conducted in accordance with generally accepted scientific principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2013).

For citation: Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Koldibekova Yu.V., Ustinova O.Yu., Kobjakova O.A. Substantiation of marker indicators of diseases of the respiratory organs and the blood system in children with elevated blood levels of copper, nickel and chromium. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2022; 101(11): 1347-1353. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-11-1347-1353> <https://elibrary.ru/hhmmky> (In Russian)

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, MD, PhD, DSci, Professor, Head of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques Department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: zem@fcrisk.ru

Information about authors:

Zemlyanova M.A., <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>
Koldibekova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-3924-4526>
Kobjakova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-8360-4090>

Zaitseva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>
Ustinova O.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>

Contribution: Zemlyanova M.A. — the concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article; Zaitseva N.V. — concept and design of the study, approval of the final version of the article; Ustinova O.Yu. — study concept and design, editing; Koldibekova Yu.V. — concept and design of the study, statistical processing of the material, writing the text; Kobjakova O.A. — collection and processing of material, writing the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgment. The work was carried out in accordance with the State Assignment (State Assignment no. 141-03-2021-029/3 dated September 22, 2021) of the Russian Federation as part of the implementation of the program «Ensuring the chemical and biological safety of the Russian Federation» for the period 2021–2024.»

Received: September 6, 2022 / Accepted: October 3, 2022 / Published: November 30, 2022

Введение

Одной из значимых гигиенических проблем в регионах с интенсивным промышленным освоением и размещением хозяйствующих субъектов металлургического производства остаётся ненадлежащее качество атмосферного воздуха, которое обуславливает неприемлемые риски развития неинфекционных соматических заболеваний у населения в местах его постоянного проживания [1, 2]. Многочисленные отчёты международных организаций (ВОЗ, ЕЕА) подтверждают, что основной причиной повышения смертности и формирования дополнительной заболеваемости населения является воздействие высоких уровней загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами, в том числе оксидами металлов (никеля, хрома, меди), являющимися специфическими компонентами выбросов в результате деятельности обозначенных производств [3, 4]. Данные специфические примеси наряду с общераспространёнными загрязняющими веществами вносят существенный вклад в уровень загрязнения воздуха жилой застройки даже при практическом отсутствии превышений гигиенических нормативов [5]. Обобщение данных научной литературы свидетельствует о том, что первоочередными (центральными) мишенями токсического действия оксидов меди, никеля и хрома являются органы дыхания и система крови [6]. Патоморфоз риск-реализованных заболеваний органов дыхания инициирован прямым цитотоксическим действием изучаемых оксидов металлов на слизистые оболочки верхних дыхательных путей с развитием гиперчувствительности на фоне неспецифического воспаления и индукции свободнорадикальных процессов [7, 8]. Кроме того, изучаемые металлы оказывают общерезорбтивное действие, направленное на подавление гемопоэза, дисбаланс обмена железа и белков, обеспечивающих функции крови и кроветворения, а также вызывают дальнейшее развитие нарушений иммунной системы, гемостаза и механизмов

эритропоэза [9, 10]. Вследствие сохраняющейся длительной аэрогенной экспозиции оксидов меди, никеля и хрома перечисленные негативные эффекты могут формировать неблагоприятные изменения показателей заболеваемости в виде роста дополнительных случаев заболеваний и частоты их хронизации у населения [11].

В связи с этим особую значимость для населения, подвергающегося длительному многокомпонентному воздействию изучаемых оксидов металлов, имеет разработка адекватных подходов к раннему выявлению и профилактике заболеваний органов дыхания и системы крови с учётом выявленных клеточно-молекулярных негативных эффектов.

Цель исследования — обоснование ассоциативных связей показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, системы крови и иммунной системы у детей с повышенным содержанием в крови меди, никеля и хрома.

Материалы и методы

Предметом настоящего исследования стали: состояние индивидуального здоровья детского населения (диагнозы по МКБ-10); содержание химических веществ в атмосферном воздухе и в крови детей; параметры гематологических, биохимических, иммунологических и протеомных (молекулярных) показателей негативных эффектов; параметры статистической обработки полученных результатов и причинно-следственных связей.

Критериями формирования выборки детей группы наблюдения являлись: проживание и посещение дошкольных образовательных учреждений в селитебной застройке, находящейся в зоне влияния компонентов выбросов (в том числе оксидов никеля, хрома и меди) в атмосферный воздух от источников металлургического производства; содержание изучаемых оксидов металлов в атмосферном воздухе в пределах (или) выше допустимых среднегодовых концентраций; срок проживания в зоне влияния не менее

трёх лет; возраст 4–7 лет; достоверно повышенное относительно референтных значений¹ содержание меди, никеля и хрома в крови; отсутствие инфекционных заболеваний в течение 1 мес, предстоящего углублённому обследованию; отсутствие соматических заболеваний в стадии обострения; наличие рационального питания и организации режима дня; удовлетворительный уровень материального обеспечения и гигиенических условий проживания.

Критериями формирования выборки детей группы сравнения являлись: проживание и посещение дошкольных образовательных учреждений в селитебной застройке, расположенной на территории с отсутствием или существенно более низким уровнем аэрогенной экспозиции, формируемой изучаемыми металлами; срок проживания на территории не менее 3 лет; медико-биологические, социально-экономические, санитарно-бытовые критерии, аналогичные критериям формирования выборки детей группы наблюдения.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (протокол № 1 от 06.02.2021 г.) и проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.). От каждого законного представителя ребёнка, включённого в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в обследовании.

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха на содержание оксидов меди, никеля и хрома (VI) жилой застройки проведена по данным средних концентраций за период 2016–2020 гг. из среднесуточных, полученных в точках наблюдения в ходе социально-гигиенического мониторинга. Концентрации изучаемых веществ в атмосферном воздухе оценивали относительно среднесуточных предельно допустимых концентраций в соответствии с ГН 2.1.6.3492–17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений». Оценка неканцерогенного риска для здоровья населения селитебной застройки в зоне одновременного воздействия выбросов от источников изучаемых производств выполнена по Руководству 2.1.10.1920–04².

Углублённым медицинским обследованием охвачены 216 детей. Группу наблюдения составили 177 человек (из них 84 мальчика и 93 девочки), группу сравнения – 39 детей (из них – 23 мальчика и 16 девочек). Исследование и оценка состояния здоровья детей включали: врачебный клинический осмотр (отдел гигиены детей и подростков, зав. отделом к.м.н. Валина С.Л.); химико-аналитический анализ крови на содержание меди, никеля и хрома в крови; проведение гематологических, биохимических, иммунологических и протеомных исследований.

Уровень меди, никеля и хрома в крови детей проводили в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.3230–14. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) выполняли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой с использованием масс-спектрометра с индуктивно связанной аргоновой плазмой. С учётом ожидаемых негативных эффектов проведены исследования динамики показателей, характеризующих негативные эффекты со стороны органов дыхания (воспалительные процессы лимфопролиферативной природы – относительное число эозинофилов, лимфоциты, моноциты в крови, эозинофильно-лимфоцитарный индекс), системы крови (гематокрит, гемоглобин, цветной показатель, средняя концентрация гемоглобина внутри

эритроцита, средний объём эритроцита и тромбоцитов, анизоцитоз эритроцитов, тромбоциты, ретикулоциты, железо, общая и ненасыщенная железосвязывающие способности, трансферрин), гуморальных (IgE общий, сывороточные иммуноглобулины А, М, G, специфические иммуноглобулины G и E) и клеточных (показатели фагоцитоза) механизмов иммунной системы, оксидантно-антиоксидантных процессов (малоновый диальдегид и общая антиоксидантная активность в плазме крови). Были проведены исследование протеомного профиля плазмы крови у детей, включая отбор образцов, двумерный электрофорез в полиакриламидном геле³, анализ двумерной электрофореграммы, выделение значимых белковых пятен по их интенсивности (протромбин, витронектин и бета-субъединицы гемоглобина) с последующим двумерным электрофорезом в полиакриламидном геле. Выполнили определение аминокислотных последовательностей фрагментов индивидуальных белков, идентификацию белка, анализ базы данных UniProt с выборкой по таксону *Homo sapiens*. Определение гена, которому соответствует идентифицированный белок, выполнено с использованием базы данных HGNC database of human gene name⁴.

Статистическую обработку данных при соответствии случайных величин анализируемых показателей закону нормального распределения выполняли с использованием параметрических методов статистики, рассчитывали статистические параметры: математическое ожидание – среднее значение (M), ошибку репрезентативности (m), двухвыборочный критерий Стьюдента ($t \geq 2$) при оценке статистической достоверности (p) межгрупповых различий и критерий Фишера ($F \geq 3,96$) при оценке различия дисперсий при заданном критерии значимости $p \leq 0,05$ [12].

Результаты

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха показала превышение средних концентраций (средние за 2016–2020 гг. из среднесуточных) изучаемых веществ относительно предельно допустимых значений в отношении никеля оксида в 1,2 раза, меди оксида – в 1,3 раза. Превышенный среднесуточных концентраций по хromу в атмосферном воздухе не зафиксировано. На территории сравнения качество атмосферного воздуха по содержанию оксида меди (II), никеля и хрома установлено в соответствии с требованиями ГН 2.1.6.3492–17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений».

Оценка риска для здоровья при хроническом ингаляционном воздействии веществ выявила превышение допустимого уровня коэффициента опасности по меди оксиду (HQ максимально до 181 раза) и никеля оксиду (HQ максимально до 91,5 раза) (табл. 1).

Для оксида хрома не установлено превышений допустимого значения коэффициента опасности. Расчёт индекса неканцерогенной опасности при хроническом комбинированном ингаляционном воздействии веществ показал, что риск развития негативных эффектов со стороны органов дыхания превышает допустимый уровень максимально до 273 раз (в среднем в 189,2 раза), со стороны крови – до 91,5 раза (в среднем в 62 раза), иммунной системы – до 91,95 раза (в среднем в 62 раза).

³ PROTEAN i12 IEF System. Instruction Manual [Электронный ресурс]. URL: <https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/10022069A.pdf> (дата обращения: 09.02.2022 г.);

PROTEAN II xi cell. PROTEAN II xi 2-D cell. Instruction Manual [Электронный ресурс]. URL: <https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/M1651801.pdf> (дата обращения: 09.02.2022 г.);

ReadyPrep 2-D starter Kit. Instruction manual [Электронный ресурс]. URL: <https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/4110009A.pdf> (дата обращения: 09.02.2022 г.).

⁴ The resource for approved human gene nomenclature: веб-сайт [Электронный ресурс]. HGNC: HUGO Gene Nomenclature Committee. URL: <https://www.genenames.org/> (дата обращения: 10.12.2021 г.).

¹ Тиц Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. 960 с.

² Р 2.1.10.1920–04. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.

Таблица 1 / Table 1

Коэффициент и индекс опасности развития неканцерогенных эффектов при хроническом ингаляционном воздействии оксидов никеля, хрома и меди**Hazard coefficient and index for the development of non-gancerogenic effects during chronic inhalation exposure to oxides of nickel, chromium and copper**

Вещество Substance name	ПДКс.с. MPCss	Референтная концентрация (RFC), мг/м ³ Reference concentration (RFC), mg/m ³	Концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе территории наблюдения, доли ПДКс.с. Concentrations of pollutants in the atmospheric air in the observation area, the share of MPCss		Коэффициент опасности Hazard quotient HQcr		Критические органы и системы Critical organs and systems
			средние average	максимальные maximum	средний average	максимальный maximum	
Меди оксид Copper oxide	0.002	0.00002	1.27	1.81	127.0	181.0	Органы дыхания Respiratory organs
Никеля оксид Nickel oxide	0.001	0.00002	1.24	1.83	62.0	91.5	Органы дыхания, кровь, иммунная система Respiratory organs, blood, the immune system
Хрома (VI) оксид Chromium(VI) oxide	0.0015	0.0001	0.01	0.03	0.15	0.45	Органы дыхания, кровь, иммунная система Respiratory organs, blood, the immune system
Индекс опасности (HIcr) Hazard index					189.2	272.9	Органы дыхания Respiratory organs
					62.0	91.5	Кровь / Blood
					62.02	91.95	Иммунная система The immune system

Результаты химико-аналитического исследования содержания меди, никеля и хрома в крови детей группы наблюдения относительно группы сравнения позволили выявить статистически достоверное повышение уровней изучаемых химических веществ: в 1,2 раза – меди ($1,0465 \pm 0,0263$ мг/дм³; $p = 0,0001$); в 1,3 раза – хрома ($0,0081 \pm 0,0008$ мг/дм³; $p = 0,005$); в 1,4 раза – никеля ($0,0065 \pm 0,0009$ мг/дм³; $p = 0,012$). Также установлено превышение в 6,5–8,1 раза содержание никеля и хрома в крови относительно референтных уровней (RfL никеля и хрома в крови – 0,001 мкг/см³). Частота регистрации проб с повышенной концентрацией меди, никеля и хрома в крови составила 85,6–98,9%, что в 1,5 раза выше аналогичных проб в группе сравнения ($p = 0,0001–0,005$).

Анализ результатов общеклинических, иммунобиохимических исследований биосред позволил выделить у детей группы наблюдения ряд показателей, изменение которых достоверно отличается от физиологической нормы. Установлено повышение уровня IgG, специфического к меди ($p = 0,0001$), в 79% случаев, лимфоцитов крови ($p = 0,0001$) – в 26,7% случаев, малонового диальдегида в плазме крови ($p = 0,046$) в 24,2% случаев, а также уменьшение содержания сывороточного иммуноглобулина G ($p = 0,0001$) в 40,7% случаев, фагоцитарного числа и индекса фагоцитоза – до 59,3% случаев (табл. 2). Остальные изучаемые показатели у детей группы наблюдения не имели достоверных различий с физиологической нормой.

Сравнительный анализ результатов общеклинических, иммунобиохимических и протеомных исследований позволил выделить у детей группы наблюдения комплекс показателей, изменение которых достоверно отличается от аналогичных показателей у детей группы сравнения и отражает развитие негативных эффектов со стороны органов дыхания, иммунной системы и системы крови. Установлено достоверное повышение уровня лимфоцитов в крови ($p = 0,007$), в 2,8 раза – сывороточного IgG к меди ($p = 0,0001$), МДА в плазме крови ($p = 0,0001$). У детей группы наблюдения относительно группы сравнения выявлено снижение в 1,7 раза фагоцитарного числа ($p = 0,0001$), в 1,4 раза – индекса фагоцитоза ($p = 0,0001$), а также умеренный дефицит IgG в сыворотке крови (кратность различий составила 1,2 раза; $p = 0,001$). Выявленные изменения показателей

могут отражать развитие негативных эффектов со стороны верхних отделов дыхательных путей в виде развития воспалительных и лимфолиферативных процессов на фоне индукции свободнорадикальных процессов, изменений гуморального и супрессии клеточного звеньев иммунитета.

Оценка показателей, характеризующих функциональное состояние системы крови и процесс кроветворения, позволила установить у детей в группе наблюдения относительно группы сравнения возможное нарушение каскада ферментативных реакций плазменной системы свёртывания крови и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (снижение экспрессии протромбина, витронектина и бета-субъединицы гемоглобина; $p = 0,0001$).

Выявление и оценка параметров моделей причинно-следственных связей «концентрация химического вещества в крови – изменение лабораторного показателя у детей» позволили получить достоверные, адекватные ($F \geq 3,96$, $p \leq 0,05$) и биологически правдоподобные модели зависимости, представленные в табл. 3.

На основании углублённого обследования детей и параметризованных достоверных моделей зависимостей установлен факт реализации неприемлемого риска в виде развития негативных эффектов, адекватных критическим мишеням токсического действия изучаемых оксидов металлов. Выявленные негативные эффекты у детей группы наблюдения подтверждаются повышенной частотой встречаемости заболеваний со стороны критических органов и систем. Установлено, что у детей группы наблюдения относительно группы сравнения в 4,3 раза чаще регистрируются болезни органов дыхания в виде хронического ринита (J31.0) (32,8%; $p = 0,002$), в 1,7 раза чаще – болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (53,1% случаев; $p = 0,012$) в виде общего вариабельного иммунодефицита неуточнённого (D83.9) (42,9% случаев; $p = 0,004$). При этом установлены достоверные зависимости вероятности развития хронического ринита от содержания в крови меди и хрома ($R^2 = 0,12–0,30$; $-2,65 \leq b_0 \leq -3,51$; $1,28 \leq b_1 \leq 63,12$; $p = 0,0001$), вероятности развития общего вариабельного иммунодефицита неуточнённого от содержания в крови никели и хрома ($R^2 = 0,11–0,22$; $-2,05 \leq b_0 \leq -2,12$; $36,93 \leq b_1 \leq 63,81$; $p = 0,0001–0,001$).

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ общеклинических, биохимических и молекулярных показателей у обследованных детей
Comparative analysis of general clinical, biochemical and molecular indicators in the examined children

Биосреда: показатель Bioenvironment: Indicator	Возрастная физиологическая норма Age physiological norm	Среднее значение показателя ($M \pm m$) Average value of the indicator ($M \pm m$)		Достоверность различий средних межгрупповых значений Significance of differences average values <i>p</i>
		группа наблюдения observation group	группа сравнения comparison group	
<i>Показатели общеклинических и иммунобиохимических исследований / Indicators of general clinical and immuno-biochemical studies</i>				
Лимфоциты в крови, % Lymphocytes in blood, %	40–44	47.39 ± 1.21*	43.70 ± 2.42	0.007
IgG в сыворотке крови, г/дм ³ IgG in blood serum, g/dm ³	10.96–16	9.65 ± 0,39*	11.28 ± 0.93	0.001
IgG, специфический к меди, в сыворотке крови, усл. ед. IgG spec. to copper in blood serum, Conv. Units (CU)	0–0.1	0.28 ± 0.03*	0.10 ± 0.03	0.0001
Фагоцитарное число, у.е. Phagocytic number in blood serum, Onv. Units	0.8–1.2	0.70 ± 0.03*	1.21 ± 0.10	0.0001
Фагоцитарный индекс, у.е. Phagocytic index in blood serum, CU	1.5–2	1.31 ± 0.03*	1.87 ± 0.09	0.0001
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³ Plasma Malonyl Dialdehyde, μmol/cm ³	1.8–2.5	2.62 ± 0.02*	2.19 ± 0.075	0.0001
<i>Интенсивность белковых пятен протеомного профиля плазмы крови / Intensity of protein spots in the proteomic profile of blood plasma</i>				
Протромбин в плазме крови, int. Prothrombin in blood plasma, int.	–	387 ± 34	1817 ± 343	0.0001
Витронектин в плазме крови, int. Vitronectin, int.		454 ± 69	2384 ± 370	0.0001
β-субъединица гемоглобина в плазме крови, int. β-subunit of hemoglobin, int.		97 ± 8	1109 ± 300	0.0001

Примечание. * показатель достоверно отличается от возрастной физиологической нормы ($p \leq 0,05$).

Note: * the indicator significantly differs from the age physiological norm ($p \leq 0.05$).

Таблица 3 / Table 3

Модели зависимости изменения показателей от содержания меди, никеля и хрома в крови обследуемых детей

Models of the dependence of changes in parameters on the blood content of copper, nickel and chromium in examined children

Вещество в крови Substance in blood	Показатель Indicator	Направление изменения показателя Direction of the indicator change	Параметры модели «маркер экспозиции – биомаркер эффекта» Parameters of the "exposure marker – effect biomarker" model			Достоверность модели Model validity $p \leq 0.05$
			b_0	b_1	R^2	
Медь Copper	Фагоцитарный индекс / Phagocytic index	↓	–1.41	0.98	0.18	0.0001
	IgG	↓	–2.49	1.83	0.44	0.0001
	IgG, специфический к меди / IgG spec. to copper	↑	–1.16	2,43	0.58	0.0001
	Малоновый диальдегид плазмы / Plasma malondialdehyde	↑	–2.11	0.62	0.14	0.003
	Протромбин / Prothrombin	↓	–1099.7	2891.5	0.13	0.042
	Витронектин / Vitronectin	↓	–1099.7	2811.5	0.16	0.029
	β-субъединица гемоглобина / β-subunit of hemoglobin	↓	–1099.7	2891.5	0.017	0.023
Никель Nickel	IgG	↓	–1,07	109.26	0.38	0.0001
	Протромбин / Prothrombin	↓	1051.6	53,387.8	0.12	0.048
	Витронектин / Vitronectin	↓	1326.9	112,163.2	0.28	0.003
	β-субъединица гемоглобина / β-subunit of hemoglobin	↓	720.1	9537.1	0.17	0.046
Хром Chromium	Малоновый диальдегид плазмы / Plasma malondialdehyde	↑	–1.36	18.18	0.30	0.015
	IgG	↓	–1.39	123.93	0.59	0.0001
	Протромбин / Prothrombin	↓	1253.2	334,4031.9	0.33	0.001
	Витронектин / Vitronectin	↓	3670.4	733,069.3	0.80	0.0001
	β-субъединица гемоглобина / β-subunit of hemoglobin	↓	1321.9	273,836.7	0.38	0.0001

Примечание. / Note: ↑ – повышение / increase; ↓ – понижение / decrease.

Обсуждение

В настоящем исследовании у детей, подвергающихся хроническому аэрогенному воздействию оксидов меди, никеля и хрома, доказательством факта экспозиции изучаемых токсикантов является повышенное относительно группы сравнения содержание в крови меди, никеля и хрома (до 1,4 раза) и относительно референтных уровней — никеля и хрома (до 8,1 раза). При этом кровь является той биологической средой, которая адекватно отражает предшествующую экспозицию химических веществ [13].

Установлено, что соединения хрома, меди и никеля могут выступать раздражителями при действии на слизистые оболочки дыхательных путей, в первую очередь верхних отделов. Перечисленные вещества способны посредством процесса окисления превращаться в отрицательно заряженный катион, связываться с сывороточными и тканевыми белками с образованием специфических комплексных антигенов [14]. Взаимодействие оксидов металлов с эффекторными клетками иммунитета ведёт к дегрануляции тучных клеток, сопровождающейся выбросом провоспалительных медиаторов. Медиаторы стимулируют местные изменения в слизистой оболочке верхних дыхательных путей и обуславливают воспаление с последующей гиперреактивностью [15, 16], что в последующем может являться этиопатогенетической основой формирования хронических форм ринита. Кроме того, изучаемые вещества обладают иммунотоксическим действием, включающим образование аддуктов ДНК, изменение молекулярной структуры мембранных рецепторов, антигенов, фагоцитов, подавление секреции интерлейкинов и интерферона [17]. Изменения общеклинических и иммунобиохимических показателей, обнаруженные в настоящем исследовании, подтверждают развитие воспалительных и лимфолифферативных процессов на фоне индукции клеточного окисления и изменений гуморального и клеточного иммунитета, что приводит к повышенной в 1,7–4,3 раза частоте заболеваемости детей хроническим ринитом и общим переменным иммунодефицитом.

Ингаляционное воздействие изучаемых химических веществ вызывает нарушения не только со стороны органов дыхания, но и приводит к изменению ряда гематологических параметров, что представлено в настоящем исследовании. Никель способен заменять железо в гемоглобине, и это переключает сигнал на постоянную гипоксию, которая в свою очередь активирует фактор транскрипции HIF-1 и усиливает регуляцию генов, связанных с ней [14, 18]. Недостаточная экспрессия молекулярных белков протромбина, витронек-

тина и β -субъединицы гемоглобина позволяет предположить нарушение каскада ферментативных реакций плазменной системы свёртывания крови [19] и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [20] при повышенном уровне меди, никеля и хрома в крови. Установленные изменения показателей в настоящем исследовании можно рассматривать как донозологические со стороны системы крови, поскольку достоверных различий в изменении уровня общеклинических гематологических показателей и в частоте встречаемости анемий и дефицита железа у обследованных детей не выявлено.

В проведённом исследовании не исключается вероятность изменения лабораторных показателей, а также показателей заболеваемости в связи с возможным влиянием иных факторов (наследственность, половозрастные особенности), не изученных в данной работе. Однако полученные модели зависимости изменения уровня отдельных лабораторных показателей и развития фактических заболеваний от повышенного содержания меди, никеля и хрома в крови не исключают возможности частого возникновения хронического ринита и переменного иммунодефицита, обусловленных повышенной концентрацией изучаемых веществ в крови.

Заключение

У обследованных детей установлены ассоциативные связи между повышенным содержанием меди, никеля и хрома в крови и изменением уровня показателей негативных эффектов со стороны органов дыхания, системы крови, кровяных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм. Маркерами формирования хронического воспаления, сопровождающегося дисбалансом гуморального и клеточного звена иммунитета, являются гиперпродукция IgG, специфического к меди, снижение фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, общего IgG. Маркером возможного нарушения каскада ферментативных реакций плазменной системы свёртывания крови и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза выступает снижение экспрессии протромбина, витронектина и β -субъединицы гемоглобина, а о развитии индукции окислительных процессов свидетельствует повышение МДА в плазме крови.

Полученные результаты целесообразно использовать при реализации адресных мер профилактики негативных последствий со стороны органов дыхания, системы крови и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, этиопатогенетически связанных с аэрогенным комбинированным воздействием оксидов никеля, хрома и меди.

Литература

(п.п. 3–5, 7–10, 14–17, 19, 20 см. References)

1. Костылева Л.Н. Современное состояние атмосферного воздуха крупных промышленных городов. *Научный альманах*. 2020; (7–1): 165–7.
2. Ракитский В.Н., Авалиани С.Л., Новиков С.М., Шашина Т.А., Додина Н.С., Кислицин В.А. Анализ риска здоровью при воздействии атмосферных загрязнений как составная часть стратегии уменьшения глобальной эпидемии неинфекционных заболеваний. *Анализ риска здоровью*. 2019; (4): 30–6. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.4.03>
6. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. *Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешней средевой экспозиции химических факторов*. Пермь: Книжный формат; 2011.
11. Савина А.А., Леонов С.А., Сон И.М., Фейгинова С.И. Вклад отдельных возрастных групп населения в формирование общей заболеваемости по данным обращаемости в федеральных округах Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018; 61(3): 1–13. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2018-61-3-1>
12. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
13. ВОЗ. Биомониторинг человека: факты и цифры. Копенгаген; 2015. Доступно: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/environment-and-health/health-impact-assessment/publications/2015/human-biomonitoring-facts-and-figures>
18. Аллилуев И.А. Транскрипционный фактор HIF-1: механизмы регуляции при гипоксии и нормоксии. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2014; (3): 56–60.

References

1. Kostyleva L.N. Current state of atmospheric air in large industrial cities. *Nauchnyy al'manakh*. 2020; (7–1): 165–7. (in Russian)
2. Rakitskiy V.N., Avaliani S.L., Novikov S.M., Shashina T.A., Dodina N.S., Kislicin V.A. Health risk analysis related to exposure to ambient air contamination as a component in the strategy aimed at reducing global non-infectious epidemics. *Analiz riska zdorov'yu*. 2019; (4): 30–6. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.4.03>
3. WHO. Review of evidence on health aspects of air pollution — REVHAAP Project, Technical Report. Copenhagen; 2013. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341712>
4. EEA. Air quality in Europe-2017 report. European Environment Agency Report. n13/2017. Available at: https://www.researchgate.net/publication/323005604_Air_Quality_in_Europe_-_2017_report

Оригинальная статья

5. Guo G., Zhang D., Wang Y. Characteristics of heavy metals in size-fractionated atmospheric particulate matters and associated health risk assessment based on the respiratory deposition. *Environ. Geochem. Health*. 2021; 43(1): 285–99. <https://doi.org/10.1007/s10653-020-00706-z>
6. Onishchenko G.G., Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A. *Identification of Health Effects Caused by Environmental Chemical Exposure [Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshnesredovoy ekspozitsii khimicheskikh faktorov]*. Perm': Knizhnyy format; 2011. (in Russian)
7. Engwa G.A., Ferdinand P.U., Nwalo F.N., Unachukwu M.N. In: Karcioğlu O., Arslan B., eds. Mechanism and health effects of heavy metal toxicity in humans. *Poisoning in the Modern World – New Tricks for an Old Dog?* BoD—Books on Demand; 2019.
8. Buters J., Biedermann T. Chromium(VI) contact dermatitis: Getting closer to understanding the underlying mechanisms of toxicity and sensitization! *J. Invest Dermatol*. 2017; 137(2): 274–7. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.015>
9. Gamasae N.A., Muhammad H.A., Tadayon E., Ale-Ebrahim M., Mirpour M., Sharifi M., et al. The effects of nickel oxide nanoparticles on structural changes, heme degradation, aggregation of hemoglobin and expression of apoptotic genes in lymphocytes. *J. Biomol. Struct. Dyn*. 2020; 38(12): 3676–686. <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1662850>
10. Makani J. Roberts D.J. Hematology in Africa. *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 2016; 30(2): 457–75. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.12.002>
11. Savina A.A., Leonov S.A., Son I.M., Feyginova S.I. Contribution of individual age groups in prevalence based on care seeking data in the federal districts of the Russian Federation. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2018; 61(3): 1–13. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2018-61-3-1> (in Russian)
12. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. New-York: McGraw-Hill; 1994.
13. WHO. Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen; 2015. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/health-impact-assessment/publications/2015/human-biomonitoring-facts-and-figures>
14. Roudier J., Balandraud N., Auger I. How RA associated HLA-DR molecules contribute to the development of antibodies to citrullinated proteins: The Hapten carrier model. *Front. Immunol*. 2022; 13: 930112. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930112>
15. Kubo M. Mast cells and basophils in allergic inflammation. *Curr. Opin. Immunol*. 2018; 54: 74–9. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.06.006>
16. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat. Rev. Immunol*. 2013; 13(5): 362–75. <https://doi.org/10.1038/nri3427>
17. Skalny A.V., Lima T., Ke T., Zhou J.C., Bornhorst J., Alekseenko S.I., et al. Toxic metal exposure as a possible risk factor for COVID-19 and other respiratory infectious diseases. *Food Chem. Toxicol*. 2020; 146: 111809. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111809>
18. Alliluev I.A. Transcription factor hif-1: mechanisms of regulation under hypoxia and normoxia. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki*. 2014; (3): 56–60. (in Russian)
19. Al-Nafie A.T., Al-Thuwaini T.M., Al-Shuhaib M.B.S. A novel association between hemoglobin subunit beta gene and reproductive performance in Awassi ewes. *J. Saudi Soc. Agricult. Sci*. 2022; 21(1): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jssas.2021.06.018>
20. Hazawa M., Yasuda T., Noshiro K., Saotome-Nakamura A., Fukuzaki T., Michikawa Y., et al. Vitronectin improves cell survival after radiation injury in human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Open Bio*. 2012; 2: 334–8. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2012.10.002>