

УДК 614.7; 575.22; 57.083

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ СТРОНЦИЕМ

Отавина Е.А.¹, Долгих О.В.^{1,2}, Дианова Д.Г.¹, Аликина И.Н.¹

¹ ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, Россия

² ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, Россия

Цель работы заключалась в анализе особенностей иммунорегуляторных показателей детей, проживающих и посещающих школы на территории с избыточным содержанием стронция в воде хозяйственно-бытового назначения. Использование индикаторных показателей проточной цитометрии и иммуноферментного анализа позволило установить их особенности в условиях контаминации биосред стронцием, которые характеризовались: повышенным содержанием маркеров костного метаболизма - RANKL и остеопротегерина (более 40% обследуемых), повышенным уровнем специфической сенсибилизации к стронцию по критерию IgG, недостаточным по отношению к норме и контролю относительным содержанием маркера клеточной активации CD95+ с кратностью понижения 1,4 и 1,2 раза соответственно, а также достоверным дефицитом внутриклеточных белков - Bcl-2, p53 и TNFR по отношению к референтному уровню и контрольной группе ($p < 0,05$). Установленная комбинация ответных иммунологических эффектов отражает процессы костной резорбции на фоне нарушений клеточной гибели и формирования специфической сенсибилизации и может служить индикаторной диагностической системой, характеризующей условия избыточной экспозиции стронцием для выбранной когорты обследуемых.

Ключевые слова: иммунорегуляторные показатели, стронций, маркеры костного метаболизма, внутриклеточные белки

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

SPECIFICITIES OF IMMUNOREGULATORY INDICATORS OF SCHOOL-AGED CHILDREN EXPOSED TO STRONTIUM

Отавина Е. А. ¹, Dolgikh O. V. ^{1,2}, Dianova D. G. ¹, Alikina I. N. ¹

¹ FBSI "Federal scientific center for medical and preventive health risk management technologies", Perm, Russia

² FSBEI HPO "Perm State National Research University", Perm, Russia

The aim of the work was to analyze the features of immunoregulatory indicators of children, who live and attend schools in a territory with an excessive content of strontium in household water. The use of flow cytometry and enzyme immunoassay indicators allowed us to establish their characteristics in conditions of biological media contaminated with strontium, which were manifested in: increased content of bone metabolism markers - RANKL and osteoprotegerin (more than 40% of the study group), increased level of specific sensitization to strontium according to the IgG criterion, insufficient relative content of the

CD95+ cell activation marker with a reduction rate of 1.4 and 1.2 times respectively with regard to the norm and control, as well as a significant deficiency of intracellular proteins - Bcl-2, p53 and TNFR, relative to the reference level and control group ($p < 0.05$). The established combination of response immunological effects reflects the processes of bone resorption against the background of cell death disorders and the formation of specific sensitization and can serve as an indicator diagnostic system characterizing the conditions of excessive exposure to strontium for a selected cohort of experimental subjects.

Key words: immunoregulatory indicators, strontium, bone metabolism markers, intracellular proteins

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Активность иммунной системы – важная составляющая поддержания гомеостаза, участвующая в контроле большого числа физиологических процессов, включая гиперчувствительность, вследствие чего она может служить приоритетным индикаторным показателем адаптационных возможностей организма в условиях повышенной внешнесредовой химической нагрузки, включая факторы природного происхождения [1-6].

Цель работы - анализ особенностей иммунорегуляторных показателей у детей, проживающих в условиях стронциевой геохимической провинции.

Материалы и методы исследования. Проведено иммунологическое диагностическое обследование 70 человек, постоянно проживающих и посещающих школы на территории с повышенным содержанием стронция в воде хозяйственно-бытового водоснабжения. Группу сравнения составили 87 детей из «условно чистого» района.

Исследование популяции и субпопуляции лимфоцитов, а также внутриклеточную экспрессию белков, контролирующих процессы апоптоза, - Bcl-2, p53, уровень TNFR проводили на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы CellQuestPro. Содержание RANKL (рецептор активации ядерного фактора каппа), остеопротегерина определяли методом иммуноферментного анализа. Определение гиперчувствительности по критерию IgG специфический к стронцию осуществляли методом аллергосорбентного тестирования. Измерение содержания стронция в пробах крови и мочи выполнено методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на масс-спектрометре Agilent 7500cx («Agilent Technologies Inc.», США) в соответствии с МУК 4.1.3230–14. Анализ химических соединений в водопроводной воде выполняли в соответствии с НСАМ № 480-Х.

Статистическая обработка результатов включала в себя использование описательной статистики и двухвыборочного t-критерия Стьюдента, а также метод корреляционно-регрессионного анализа и расчет коэффициента детерминации (R^2). Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Содержание стронция в биосредах (кровь, моча) обследуемых основной группы превышало референтный уровень от 1,2 до 2,3 раз, а также значения группы контроля от 2,1 до 2,8 раз.

В результате проведенного клинико-лабораторного исследования состояния здоровья детей были выявлены функциональные нарушения со стороны иммунной системы. В группе наблюдения выявлены изменения содержания маркеров костного метаболизма – повышение значения RANKL и остеопротегерина у 40% и 70% детей соответственно (таблица 1). Анализ причинно-следственных связей позволил

установить достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания остеопротегерина и RANKL при увеличении концентрации стронция в крови ($R^2 = 0,681-0,865$), а также при увеличении концентрации стронция в моче ($R^2 = 0,296-0,397$).

У 51% обследуемых основной группы отмечен повышенный по сравнению с возрастной нормой уровень специфической сенсибилизации к стронцию по критерию IgG. Причем среднее содержание специфического IgG к стронцию в группе наблюдения в 1,5 раза превышало уровень в контрольной группе.

Установлены достоверные изменения параметров CD-иммунограммы и маркеров апоптоза. Выявлено достоверно пониженное по отношению к референтному интервалу относительное содержание рецептора клеточной смерти CD95⁺ у 83% обследуемых ($p < 0,05$). Анализируемая выборка детского населения, составляющая группу наблюдения отличалась достоверно пониженным как по отношению к норме, так и к контрольной группе уровнем Vcl-2, p53 и TNFR ($p < 0,05$).

Таблица 1

Изменения иммунных показателей у детского населения, экспонированного стронцием

Показатель	Референтный интервал	Группа наблюдения	Группа контроля
IgG к стронцию, у.е.	0-0,15	0,196±0,028**	0,134±0,029
CD3+CD95+-лимфоциты, отн., %	15-25	10,5±1,39*/**	12,5±1,01**
Vcl-2, %	1-1,5	0,25±0,04*/**	1,5±0,315**
p53, %	1,2-1,8	0,495±0,086*/**	1,925±0,348**
TNFR, %	1-1,5	0,31±0,04*/**	1,774±0,337**

Примечание: * - разница достоверна относительно группы сравнения ($p < 0,05$);

** - разница достоверна относительно референтного интервала ($p < 0,05$).

Анализ отношения шансов позволил выявить достоверное ($p < 0,05$) понижение p53 и Vcl-2 при увеличении концентрации стронция в крови ($R^2 = 0,707-0,819$), а также дефицит p53 и TNFR при возрастании концентрации стронция в моче ($R^2 = 0,960$).

Таким образом, полученные данные указывают на нарушения функциональной активности иммунной системы у детей в условиях внешнесредовой экспозиции стронцием, связанные с активацией маркеров костного метаболизма, а также повышением уровня специфической сенсибилизации к стронцию по критерию IgG по отношению к норме и контрольной группе в 1,2 и 1,3 раза соответственно, дефицитом в сравнении с нормой содержания рецептора клеточной смерти CD95⁺, а также пониженным более чем в 3 раза содержанием внутриклеточных белков - Vcl-2, p53 и TNFR как по отношению к норме, так и к группе контроля. Идентифицированные иммунологические эффекты отражают процессы костной резорбции, нарушения апоптотической гибели иммунцитов, формирование специфической сенсибилизации и могут служить индикаторной диагностической системой, характеризующей условия избыточной экспозиции стронцием для выбранной когорты обследуемых.

Список литературы:

1. Особенности иммунной и генетической дезадаптации у детей в условиях избыточной гаптенной нагрузки / О. В. Долгих, Н. В. Зайцева, К. П. Лужецкий, Е. Е. Андреева // Российский иммунологический журнал. – 2014. - № 8 (3):. – С. 299 - 302.

2. Иммунологические и генетические маркеры внешнесредовой экспозиции стронцием / К. Г. Горшкова, О. А. Бубнова, Е. Д. Маерова, О. В. Долгих // Санитарный врач. – 2014. – № 3. – С. 72 – 74.
3. Иммуномодулирующие эффекты у детей в условиях воздействия стронция при поступлении с питьевой водой / К. Г. Старкова, О. В. Долгих, Д. Г. Дианова, Т. М. Лебедева // Гигиена и санитария. - 2016; 95(1): 63-66.
4. Dolgikh, O.V. Regulation of apoptotic signal by strontium in immunocytes / O. V. Dolgikh, N. V. Zaitseva, D. G. Dianova // Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. – 2016. – Vol.10 (2)/ - P. 158 - 161.
5. Yurchenko, M. The multilevel regulation of CD95 signaling outcome / M. Yurchenko, L. M. Shlapatska, S. P. Sidorenko // Exp. oncol. – 2012. - Vol. 34 (3). – P. 200 - 201.
6. Zaitseva, N. V. Effects of cellular immunity in conditions of surplus supply of strontium with consumed water / N. V., Zaitseva D. G. Dianova, O. V. Dolgikh // European journal of natural history. – 2014. – № 1. – С. 7–8.

Поступила/Received: 18.05.2018

Принята в печать/Accepted: 23.05.2018