

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ДИАГНОСТИКА УРОВНЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К МИКРОЭЛЕМЕНТАМ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Г.П. Евсева^{1*}, С.В. Супрун¹, Т.В. Пивкина¹, Е.Д. Целых², О.И. Галянт¹,
Е.В. Книжникова¹, Н.М. Ершова³, Л.М. Гретченко³

¹ Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства

² Естественнонаучный институт, Дальневосточный государственный университет путей сообщения, г. Хабаровск

³ КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 17» министерства здравоохранения Хабаровского края

РЕЗЮМЕ. Предложено использование теста «показатель повреждения нейтрофилов» (ППН) для ранней диагностики сенсibilизации к цинку, свинцу, марганцу, никелю у детей с бронхолегочной патологией.

Обследовано 30 здоровых детей (группа контроля), 25 детей с острой респираторной патологией, 122 ребенка с хронической неспецифической бронхолегочной патологией (66 детей с бронхиальной астмой и 56 детей с пороками развития легких). Средний возраст детей составил 8,12±0,45 лет. Содержание элементов в волосах детей определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Для определения гиперчувствительности к солям металлов использовали тест ППН *in vitro* по Hotchkiss с упрощением Р.П. Нарциссова (1985). Применяли растворы химических соединений (сульфат цинка – ZnSO₄•7H₂O, сульфат никеля – NiSO₄, сульфат марганца – MnSO₄•5H₂O, азотнокислый свинец – Pb(NO₃)₂). Результат учитывали в виде индекса: отношение показателя опыта к показателю контроля.

В группе контроля сенсibilизация к никелю выявлена у 10% детей, к свинцу и марганцу – в 6,7% случаев. Повышенных показателей ППН к цинку у здоровых детей не выявлено, в отличие от детей с острой и хронической бронхолегочной патологией. Так, у пациентов с бронхолегочной патологией частота высоких показателей ППН выявлена: к никелю – 32,4–31,1%, к свинцу – 16,3–28,7%, к марганцу – 7,1–16,1%, к цинку – 8,1–17,2%.

Выполнение теста ППН может быть полезным дополнительным инструментом для диагностики аллергии на металлы *in vitro*, исключая контакт аллергена с организмом и, соответственно, побочные реакции и осложнения от его введения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, бронхолегочная патология, микроэлементы, сенсibilизация, показатель повреждения нейтрофилов.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи в области охраны и укрепления здоровья детского населения в значительной мере зависят от состояния окружающей среды (Иванова, Родионов, 2010; Клейн и др., 2017; Nelson et al., 2017). Важная роль микроэлементов в жизнедеятельности человеческого организма не вызывает сомнений. За последние годы накопилось значительное число исследований, посвященных изучению влияния микроэлементов на обмен веществ (Авцын и др., 1991; Кудрин и др., 2000;

Утенина и др., 2002; Кудрин, Громова, 2007). Выявлено наличие дисбаланса микроэлементов у жителей различных регионов, зависящее от биогеохимических особенностей и антропогенного загрязнения. Эти особенности содержания элементов в окружающей среде могут оказывать влияние на элементный состав биосред человека и создавать еще более серьезные проблемы для здоровья детей и подростков (Утенина и др., 2002; Бурцева и др., 2009; Евсева, 2009; Ding, Hu, 2014; Ngole-Jeme, Fantke, 2017; Jordan et al.,

* Адрес для переписки:
Евсева Галина Петровна
E-mail: evseewa@yandex.ru

2017; Скальный, 2018). Знание основных закономерностей влияния окружающей среды на здоровье человека позволяет значительно повысить эффективность медико-профилактического воздействия на здоровье населения (Вельтищев, 1996; Зайцева и др., 2016). Выявление риска экологических заболеваний является актуальной проблемой в сохранении здоровья детей. В последние годы в профпатологии появляется все больше сообщений об аллергизирующем влиянии соединений металлов на людей, контактирующих с ними: платины, палладия, хрома, кобальта, никеля, меди, бериллия, вольфрама, ванадия, молибдена, титана, циркония, марганца, селена, золота. Видимо, подобное влияние могут оказывать и другие металлы. Скрытую сенсibilизацию в профпатологии выявляют методом кожных проб, но особого внимания заслуживает специфическая аллергологическая диагностика *in vitro*, исключая контакт аллергена с организмом и, соответственно, побочные реакции и осложнения от его введения (Тихонов, Цыган, 2004). Одним из методов, отражающих специфическую сенсibilизацию к металлам является реакция лейкоцитолита в тесте ППН (показатель повреждения нейтрофилов), предложенный В. А. Фрадким (1985). Тест используется для диагностики как инфекционной, так и неинфекционной аллергии. Сущность метода состоит в усилении амебоидной активности нейтрофилов крови сенсibilизированных лиц при контакте со специфическим аллергеном. Нейтрофилы чутко реагируют на любые изменения гомеостаза и их ответ всегда предшествует более специфическому лимфоцитарному. Для этой цели они оснащены богатым арсеналом рецепторов, располагающихся на их цитоплазматической мембране. (Cassatella, 2006). Современные фундаментальные исследования убедительно свидетельствуют о том, что нейтрофильные гранулоциты являются ключевыми эффекторными и регуляторными клетками, играющими решающую роль в иммунопатогенезе и обладающими мощным рецепторным репертуаром, обеспечивающим связь между собой и клетками иммунной системы, а также с клетками эндотелия, эпителия и других тканей (Нестерова и др., 2015).

Выявлена корреляция между кожными пробами к металлам и аллергологической диагностикой *in vitro* (Фрадкин, 1985; Тихонов, Цыган, 2004; Ständer et al., 2017).

Диагностика металлоаллергенов до сих пор направлена, главным образом, на выявление этой патологии у работающих, а между тем внимание необходимо привлечь к диагностике болезней, обусловленных действием металлов в различных группах населения, включая детей, из-за угрожающе быстрого загрязнения окружающей среды. Экологически детерминированные заболевания возникают только у детей, отличающихся повышенной чувствительностью к конкретным химическим агентам в результате длительного воздействия на организм допороговых доз. Важнейшей закономерностью длительного воздействия небольших доз ксенобиотиков является то, что они не только повышают частоту связанных с ними заболеваний (врожденные пороки, опухоли, аллергические болезни и др.). У многих людей, подверженных экопатогенным влияниям, развиваются неспецифические симптомы гиперчувствительности: нейровегетативные нарушения, снижение резистентности по отношению к инфекциям, патология ЛОР-органов (Вельтищев, 1996; Сапожников, Голенков, 2001; Скальная и др., 2009). Поэтому, помимо выявления нарушений микроэлементного гомеостаза, у детей и подростков проводятся исследования по поиску критериев диагностики доклинической стадии повреждения органов и систем организма тяжелыми металлами, что особенно важно для дифференцирования мероприятий по профилактике и лечению заболеваний детей и подростков из экологически неблагоприятных регионов и позволит выделить детей группы риска по развитию иммунных нарушений и отклонений в состоянии здоровья (Кудрин, Громова, 2007).

Одной из экологозависимых патологий являются болезни органов дыхания, которые продолжают доминировать в структуре детской патологии в Хабаровском крае (Евсеева и др., 2016). Рост заболеваемости детей болезнями органов дыхания диктует необходимость изучения тонких механизмов патогенеза тех или иных клинических форм и вариантов течения обострения. Исследование этих путей может дать более глубокое понимание возможных механизмов экологического влияния, связанного с воздействием микроэлементов и пути коррекционных мероприятий у детей с респираторной патологией.

Ц е л ь р а б о т ы – получить представление о частоте скрытой сенсibilизации к микро-

элементам (цинк, свинец, марганец, никель) у детей и подростков с бронхолегочной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 30 здоровых детей (группа контроля), 25 детей с острой респираторной патологией (11 детей с бронхитом, 14 детей с внебольничной пневмонией), 122 ребенка с хронической неспецифической бронхолегочной патологией (БЛП) (66 детей с бронхиальной астмой (БА) и 56 детей с пороками развития легких (ПРЛ)). Средний возраст детей составил $8,12 \pm 0,45$ лет. Родители всех пациентов были проинформированы о цели исследования, получено их добровольное информированное согласие на проведение диагностических мероприятий. Клиническая диагностика проводилась в соответствии с классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2008). Верификация диагноза осуществлялась на основании анамнестических данных, современных клинико-лабораторных исследований, данных рентгенобронхологического и морфологического обследований.

Содержание элементов (Ni, Zn, Mn, Pb) в волосах детей определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой в Хабаровском инновационно-аналитическом центре Института тектоники и геофизики им. Ю.А. Косыгина ДВО РАН. Отбор проб биосубстратов человека (волосы) проводили в соответствии с МУ 4.1.1482-03 и 4.1.1483-03 «Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой», утвержденными МЗ РФ 29.06.2003 г.

Для определения гиперчувствительности к солям металлов использовали тест ППН *in vitro* по Hotchkiss с упрощением Р.П. Нарциссова (цит. по В.А. Фрадкину, 1985). Метод основан на диагностике изменений в структуре ядра и цитоплазме нейтрофилов, возникающих *in vitro* под действием аллергена, присутствие которого резко усиливало амeboидную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов в результате фиксации специфического иммунного комплекса (Фрадкин, 1985).

В контрольную пробирку помещали 0,1 мл крови в смеси с антикоагулянтом, в опытную пробирку в смеси 0,08 мл крови с антикоагулян-

том добавляли 0,02 мл аллергена. Для регистрации гиперчувствительности использовали обычные растворы химических соединений (сульфат цинка – $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$, сульфат никеля – $NiSO_4$, сульфат марганца – $MnSO_4 \cdot 5H_2O$, азотнокислый свинец – $Pb(NO_3)_2$). Подбор концентраций солей металлов проводили опытным путем, оптимальными считали концентрации солей, не вызывающие гемолиза и дегенеративных изменений эритроцитов, а также изменений токсического порядка в лейкоцитах здоровых лиц в течение двухчасовой инкубации крови. Затем инкубировали при $37^\circ C$ в течение 2 ч, готовили мазки, фиксировали, окрашивали.

Подсчет клеток производили по формуле

$$\frac{H_1 - H_2}{100},$$

где H_1 – показатель опыта; H_2 – показатель контроля, результат выдается в виде индекса. Показатель выше 0,08 считали положительной реакцией.

Материалом для исследования клеточного иммунитета служили лимфоциты периферической крови. Учет результатов проводили на проточном цитофлюориметре FACScan («Becton Dickinson», США). Содержания общего IgE в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием иммуноферментной тест-системы лаборатории «Биотехнология» (ЗАО «ДИАплюс», Москва). Уровень иммуноглобулинов G, A, M исследовали турбидиметрическим методом с применением тестовых наборов, где учет результатов проводили на фотометре «Multiscan* Multisoft». Показатели функциональной активности нейтрофилов изучали в тестах фагоцитарной активности с определением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа с частицами латекса и в реакциях восстановления нитросинего тетразолия («Реа-комплекс», г. Чита).

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с применением пакета «Statistica 10.0» и пакета «Анализ данных» для Microsoft Excel 2007. Рассчитывали среднюю арифметическую вариационную величину ряда (M), среднее квадратическое отклонение (σ), ошибку средней арифметической (m). Исследование взаимосвязи определяемых признаков проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали по

значимости средних значений показателей с помощью *t*-критерия Стьюдента. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание микроэлементов в волосах у детей с БЛП представлено в таблице.

У обследованных детей в подавляющем большинстве случаев среднее содержание определяемых элементов находилось в пределах физиологических значений. Содержание марганца не отличалось в группах больных и здоровых детей, содержание в волосах цинка у детей основной группы было в 1,2 раза ниже по сравнению с контролем, хотя различие статистически незначимо ($p > 0,05$).

Установлено, что при патологии легких повышенное содержание никеля выявлено у 10,5% детей, что отразилось на среднем уровне элемента в волосах, который был в 2,3 раза ($p < 0,001$) выше, чем у детей контрольной группы. Никель, по данным авторов, уменьшает жизнеспособность альвеолярных макрофагов, вызывает сни-

жение содержания лизоцима, вырабатываемого альвеолярными макрофагами и трахеобронхиальными слизистыми железами, а также приводит к замедлению колебательных ресничек мерцательных клеток респираторного эпителия, влияет на процессы перекисного окисления липидов и способствует развитию окислительного стресса, может вызывать системную гиперчувствительность к никелю (Авцын и др., 1991; Zheng et al., 2013, Jordan et al., 2017).

Содержание свинца в волосах детей, имеющих респираторную патологию было в 3,8 раза ($p < 0,05$) выше, чем у детей контрольной группы. Ведущая роль в патогенезе многих патологических эффектов свинца отводится его энзиматическому воздействию, приводящему к инактивации ферментов за счет соединения этого элемента с сульфгидрильными группами активных центров энзимов (Al-Saleg Jaman, 1994; Тихонов, Цыган, 2004), может проявляться формированием изменений со стороны многих систем организма, в том числе иммунной (Кудрин, Громова, 2007).

Таблица 1. Содержание микроэлементов (мг/кг) в волосах детей с бронхолегочной патологией

МЭ	Контрольная группа (n=30) $M \pm m$	Дети с бронхолегочной патологией (n=147) $M \pm m$	Референтные значения (Скальный, 2004)	<i>p</i>
Ni	0,471±0,098	1,085±0,14	0,1-2,0 мкг/г	<0,001
Zn	142,031±19,886	116,2617±17,79	100-400	>0,05
Mn	0,9601±0,086	1,1143±0,043	0,1-1,0	>0,05
Pb	1,1195±0,35	4,2827±1,02	0,1-5,0	<0,05

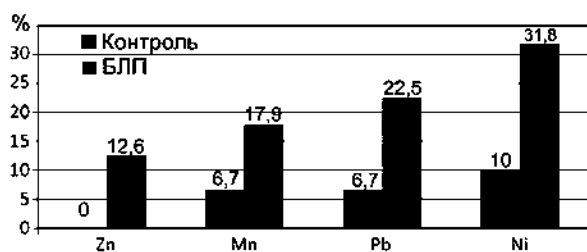


Рис. 1. Частота высоких показателей ППН у детей с бронхолегочной патологией

Диагностика уровня сенсибилизации при проведении теста ППН у детей показала, что в группе здоровых детей чаще всего выявлялась повышенная сенсибилизация к соли никеля (10%

обследованных), в 6,7% случаев определялись высокие ППН при действии солей свинца и марганца (рис. 1).

Сенсибилизация к соли цинка выявлена только у детей с БЛП, гиперчувствительность к марганцу, свинцу и никелю выявлялась у детей с БЛП в 2,7:3,4:3,2 раза соответственно чаще, чем в группе контроля ($p < 0,001$), достоверно чаще – у детей с хронической бронхолегочной патологией по сравнению с острой: в 1,8 раза чаще в тесте ППН со свинцом (16,3 и 28,7% соответственно, $p < 0,05$), в 2 раза чаще в тесте ППН с цинком (8,1 и 17,2% соответственно, $p < 0,05$) и в 2,5 раза – в тесте с марганцем (7,1 и 17,9% соответственно, $p < 0,05$). Только в реакциях с никелем достовер-

ных различий в этих группах выявлено не было (32,4 и 31,1% соответственно, $p > 0,05$).

Сенсибилизация к одному металлу выявлена у 47 (32%) детей с БЛП, из них наиболее часто определялась повышенная чувствительность к солям никеля: 22 ребенка (46,8%), у 17 детей (36,2%) обнаружена сенсибилизация к солям свинца и по 4 ребенка имели повышенную чувствительность к солям цинка (8,5%) и марганца (8,5%). Сенсибилизация к двум металлам выявлена у 12 детей (8,2%), к трем – у 14 детей (9,5%) и к четырем металлам – у 6 детей (4,1%). У детей, страдающих хроническими заболеваниями достоверно чаще ($p < 0,01$) по сравнению с детьми, перенесшими острую патологию, встречалась сенсибилизация к нескольким микроэлементам. Так, в группах детей с острой пневмонией и бронхитом сенсибилизация к двум микроэлементам выявлена по одному ребенку в каждой группе (1 – к никелю и свинцу и 1 – к цинку и марганцу). У детей с БА сенсибилизация к 2–4 микроэлементам определялась у 17 детей (25,7%), у детей с ПРЛ – в 13 случаях (21,5%).

Повышенная частота сенсибилизации к нескольким микроэлементам не противоречит данным литературы о том, что сенсибилизация к одному из металлов-аллергенов сопровождается появлением перекрестной гиперчувствительности к другим (Тихонов, Цыган, 2004). Полученные данные свидетельствуют о достоверно более высокой частоте скрытой сенсибилизации к металлам у детей с хронической патологией.

Учитывая тот факт, что микролементы не являются антигенами, а способны выступать лишь в роли гаптенов, т.е. индуцировать иммунный ответ, и могут оказывать кофакторную роль в реализации иммунных ответов, когда происходит вовлечение в процесс Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, иммуноглобулинов, нейтрофильных и других лейкоцитов (Кудрин, Громова, 2007). Выявлены статистически значимые корреляционные связи между содержанием эозинофилов и ППН к марганцу ($r = -0,32$, $p < 0,05$), никелю ($r = -0,3$, $p < 0,05$), свинцу ($r = 0,31$, $p < 0,05$) (рис. 2).

Статистическая корреляционная зависимость установлена между значениями ППН и значениями иммунитета: ППН к солям цинка и содержанием CD3+ ($r = 0,3$, $p < 0,05$), CD8+ ($r = 0,41$, $p < 0,05$), иммунорегуляторным индексом (ИРИ) ($r = -0,36$, $p < 0,05$), CD20+ ($r = 0,35$, $p < 0,05$), концентрацией IgM ($r = -0,77$, $p < 0,001$),

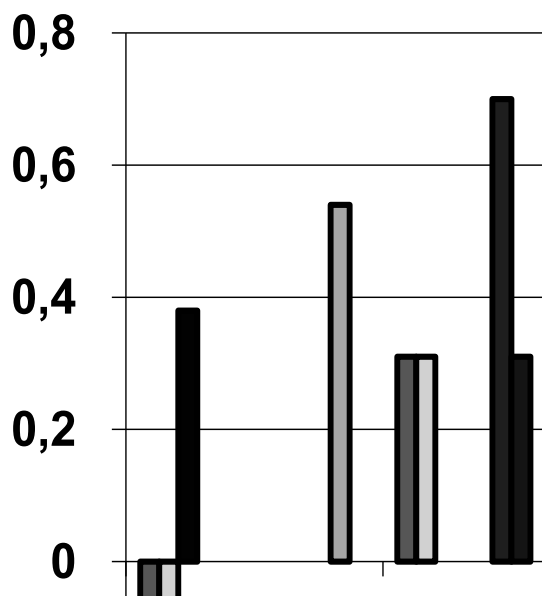


Рис. 2. Корреляционные зависимости ППН и иммунологических показателей

IgE ($r = 0,52$, $p < 0,01$). ППН к солям свинца статистически значимо коррелировал с абсолютным содержанием CD3+ ($r = 0,31$, $p < 0,05$), числом CD16+ ($r = 0,7$, $p < 0,01$) и CD20+ ($r = 0,31$, $p < 0,05$). Показатель ППН к марганцу имел статистически значимую взаимосвязь с числом CD3+ ($r_s = -0,46$, $p < 0,01$), CD4+ ($r_s = 0,38$, $p < 0,05$), концентрацией IgE ($r = 0,54$, $p < 0,01$), объемом форсированного выдоха 1 (ОФВ1) ($r = -0,38$, $p < 0,05$). Повышенная чувствительность нейтрофилов к никелю коррелировала с концентрацией IgA ($r = -0,34$, $p < 0,05$), IgM ($r = -0,32$, $p < 0,05$), IgE ($r = 0,36$, $p < 0,05$), уровнем циркулирующих иммунных комплексов в крови (ЦИК) ($r = -0,64$, $p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что у обследованных детей в подавляющем большинстве случаев среднее содержание определяемых элементов находилось в пределах физиологических значений, у детей с хронической патологией органов дыхания установлено в волосах достоверное повышение содержание никеля и свинца.

Полученные зависимости «гиперчувствительности» к солям цинка, марганца, свинца и никеля в тесте ППН показали, что, возможно, сенсибилизация проявляется через механизмы реагирования системы клеток крови и иммунологических реакций и может оказывать влияние

на характер иммунобиологических реакций детей, способствовать формированию предпатологических и патологических процессов, влиять на прогноз и исход заболевания.

Выполнение теста ППН может быть полезным дополнительным инструментом для диагностики аллергии к металлам *in vitro*, исключающим контакт аллергена с организмом и, соответственно, побочные реакции и осложнения от его введения.

ЛИТЕРАТУРА

- Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.
- Бурцева Т.И., Нотова С.В., Фролова С.В., Бурлуцкая О.И., Скальная М.Г. Элементный статус детей как отражение эколого-геохимических особенностей территории Оренбургского региона. Микроэлементы в медицине. 2009. №10(3–4). С. 49–54.
- Вельтищев Ю. Е. Экологически детерминированная патология детского возраста. Рос. вестн. перинат. и педиат. 1996. № 2. С. 5–6.
- Евсеева Г.П. Микроэлементный статус и взаимосвязь его дисбаланса с развитием заболеваний у детей. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Хабаровск, 2009. 44 с.
- Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.А., Лазарь К.Г. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 61. С. 31–35.
- Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Сбоев А.С. Медико-профилактические технологии управления риском нарушения здоровья, ассоциированные с воздействием. Гигиена и санитария. 2016. №95(1). С. 17–22.
- Зигангареева Г.Г., Валиев В.С. Особенности обмена микроэлементов и клеточной цитотоксичности при дисметаболических нефропатиях у подростков в экологически неблагоприятных регионах. Педиатрия. 2002. № 6. С. 127–128.
- Иванова И.Е., Родионов В.А. Заболеваемость детей и подростков в различных эколого-биохимических регионах Чувашии. Общественное здоровье и здравоохранение. 2010. №4. С. 20–24.
- Клейн С.В., Вековщина С.А., Балашов С.Ю., Камалтдинов М.Р., Аимскова Н.Г., Недошитова С.Ю., Ханхареева С.С., Мадеева Е.В. Анализ причинно-следственных связей уровней биологических маркеров экспозиции тяжелых металлов с их персонифицированной дозой нагрузкой в зоне влияния отходов крупного металлургического комбината. Гигиена и санитария. 2017. №96(1). С. 29–35.
- Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 544 с.
- Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г. Иммунофармакология микроэлементов. Москва: КМК, 2000. 537 с.
- Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на “старых игроков” на иммунологическом поле. Иммунология. 2015. Т. 36. № 4. С. 257–265.
- Сапожников С.П., Голенков А.В. Роль биохимических факторов в развитии краевой патологии. Микроэлементы в медицине. 2001. Т. 2. Вып. 3. С. 70–72.
- Скальная М.Г., Демидов В.А., Лакарова Е.В. Элементный статус и заболеваемость населения. Микроэлементы в медицине. 2009. №10(3–4). С. 58–62.
- Скальный А.В. Оценка и коррекция элементного статуса населения – перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга. Микроэлементы в медицине. 2018. №19(1). С. 5–13.
- Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Изд. Дом «ОНИКС 21 век», 2004. 272 с.
- Тихонов М.Н., Цыган В.Н. Металлоаллергены: общая характеристика и оценка неблагоприятного воздействия на здоровье работающих. Современная медицина. Теория и практика 2004. № 2. С. 23–76.
- Утенина В.В., Плигина Е.В., Утенин В.В., Барышева Е.С., Горлов А.В., Карпов А.И. Дисбаланс микроэлементов в организме детей с экологозависимой патологией. Гигиена и санитария. 2002. №5. 57–58.
- Фрадкин В.А. Диагностика аллергии реакциями нейтрофилов крови. М.: Медицина. 1985. 176 с.
- Al-Saleg Jaman A. S. The Biochemical and Clinical consequences of lead poisoning Med. Res. Rev. 1994, 14(4): 415–486.
- Cassatella M.A. On the production of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL/Apo-2L) by human neutrophils. Leukoc. Biol. 2006, 79:1140–1149.
- Ding Z., Hu X. Ecological and human health risks from metal(loid)s in peri-urban soil in Nanjing, China. Environ Geochem Health. 2014, 36:399–408.
- Jordan A, Zhang X., Li J., Laulicht-Glick F, Sun H., Costa M. Nickel and cadmium-induced SLBP depletion: A potential pathway to metal mediated cellular transformation. PLoS ONE. March 17, 2017. С. 1–17
- Nelson L., Valle J., King G., Mills P.K., Richardson M.J., Roberts E.M., Smith D., English P., Estimating the Proportion of Childhood Cancer Cases and Costs Attributable to the Environment in California. Am J Public Health. 2017,107:756–762.
- Ngole-Jeme V.M., Fantke P. Ecological and human health risks associated with abandoned gold mine tailings contaminated soil. PLoS One, 2017 Feb 2, 12(2): e0172517.
- Ständer.S., Oppel E., Thomas P., Summer B. Evaluation of lymphocyte transformation tests as compared with patch tests in nickel allergy diagnosis. Contact Dermatitis. 2017, 76:228–234.
- Zheng G, Xu X, Li B, Kusheng Wu, Yekeen T.A., Huo X. Association between lung function in school children and exposure to three transition metals from an e-waste recycling area. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. 2013, 23:67–72.

DIAGNOSTIC ASSESSMENT OF SENSITIZATION TO MICROELEMENTS IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

G.P. Evseeva¹, S.V. Suprun¹, T.V. Pivkina¹, E.D. Tselykh², O.I. Galiant¹,
E.V. Knizhnikova¹, N.M. Ershova³, L. M. Gretchenko³

¹Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology, of Respiration Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russia

²Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Transport University» Institute of Natural Sciences, 47 Serysheva Str., Khabarovsk, 680021, Russia

³Territorial State Budgetary Health Institution «Children municipal polyclinic №17», 177Б Krasnorechenskaya Str., Khabarovsk, 680023, Russia

ABSTRACT. The use of neutrophils damage index (NDI test) for early detection of sensitization to presence of Zn, Pb, Mn, Ni in children with bronchopulmonary pathology is proposed in the article. 30 healthy children (control group), 25 children with acute respiratory problem, 122 children with chronic nonspecific bronchopulmonary pathology (66 children with asthma and 56 children with congenital abnormalities of the lungs) were examined. The average age of the children was 8.12±0.45 years.

The content of trace elements in children's hair was determined by the method of mass spectrometry with inductively coupled plasma. For determination of hypersensitivity to salts of metals the neutrophils damage index (NDI test) *in vitro* was used (Hotchkiss with simplification of R.P. Nartsissov (1985). Solutions of chemical compounds were used (Zinc Sulphate – ZnSO₄•7H₂O, Nickel Sulphate – NiSO₄, Manganese Sulfate – MnSO₄•5H₂O, Lead Nitrate – Pb(NO₃)₂). The selection of metal salts concentrations was carried out empirically. Salts concentrations not causing hemolysis and degenerative changes of red blood cells, as well as toxic changes in white blood cells during a two-hour incubation of blood of healthy individuals were considered desirable. The result is given in the form of an index “test indicator to control indicator”.

In the control group sensitization to Nickel was detected in 10% of cases, to Lead and Manganese – in 6,7% of cases. No higher than normal index of neutrophils damage to Zinc in healthy children was detected, in contrast to children with acute and chronic bronchopulmonary pathology. Thus, the frequency of high neutrophils damage index to Nickel was detected in 32.4–31.1% of cases, to Lead – in 16.3–28.7% of cases, to Manganese – in 7.1–16.1% of cases, to Zinc – in 8.1–17.2% of patients with bronchopulmonary pathology.

NDI test conduction can be a useful additional tool for the detection of allergy to metals *in vitro*, eliminating the contact of the allergen with the body, side effects and health complications after its injection.

KEYWORDS: children, bronchopulmonary pathology, microelements, sensitization, neutrophils damage index.

REFERENCES

Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. [Human microelementoses: etiology, classification, organopathology]. Moscow, 1991 [in Russ.].

Burtseva T.I., Notova S.V., Frolova O.O., Burlutskaya O.I., Skalnaya M.G. Elemental status of children as a reflection of the environmental geochemistry of the territory of the Orenburg region. Trace elements in medicine. 2009. 10(3-4) 49–54. [In Russ.].

Veltishchev Iu. Ecologically determined pathology of childhood. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 1996. 2:5–6. [In Russ.].

Evseeva G.P. Trace Elemental status and the relationship of its imbalance with the development of diseases in children. Abstract of PhD thesis. Khabarovsk; 2009. [In Russ.].

Evseeva G.P., Kholodok G.N., Morozova N.V., Suprun E.N., Kozlov V.K., Lazar K.G. Epidemiology of bronchopulmonary diseases in children and teenagers of Khabarovsk kray. Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ. 2016. Вып. 61, 31–35. [In Russ.].

Zaytseva N.V., Ustinova O.Y., Sboev A.S. Medical and preventive technologies for risk management of health problems associated with exposure to environmental factors. Gigiena i Sanitariya. 2016. 95(1). 17–22. [In Russ.].

Zigangareeva G. G., Valiev V. S. Peculiarities of the exchange of microelements and cellular cytotoxicity in dysmetabolic nephropathies in adolescents in ecologically unfavorable regions. Pediatria. 2002. 6:127–128. [in Russ.].

- Ivanova I.E., Rodionov V.A. Morbidity of children and adolescents in different ecologic biogeochemical regions of Chouvashiya. *Public Health and Health Care*. 2010, 4: 20–24. [in Russ.].
- 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, 96(1):29–35. [In Russ.].
- Kudrin A.V., Gromova O.A. Trace Elements in immunology and oncology. Moskva: Publishing group "GEOTAR-Media", 2007. 544 s. [In Russ.].
- Kudrin A.V., Skalny A.V., Zhavoronkov A.A., Skalnaya M.G. Immunofarmakologiya mikroelementov. Moskva: KMK, 2000. 537 s. [In Russ.].
- Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtatidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A. Neutrophilic granulocytes: a new look at "old players" on the immunological field. *Immunology*. 2015. 36(4): 257–265. [In Russ.].
- Sapozhnikov S. P., Golenkov A. V. The role of biogeochemical factors in the development of regional pathology. Trace elements in medicine. 2001. 2 (3): 70–72. [In Russ.].
- Skalnaia M. G., Demidov V. A., Lakarova E. V. Elemental status and morbidity of the population. Trace elements in medicine. 2009. 10(3-4): 58–62. [In Russ.].
- Skalny A.V., Grabeklis A.R., Demidov V.A., Skalnaya M.G., Berezkina E.S. Evaluation and correction of elemental status of the population as a perspective direction of national healthcare and environmental monitoring. *Trace elements in medicine*. 2018. 19(1): 5–13. [In Russ.].
- Skalny A.V. Rudakov I.A. [Bioelements in medicine]. Moscow, 2004. 272 s. [in Russ.].
- Tikhonov M. N., TSYgan V. N. Metalloallergens: general characteristics and assessment of adverse health effects of workers. *Sovremennaiia meditsina Teoriia i praktika*. 2002. 2: 23–76. [in Russ.].
- Utenina V.V., Pligina E.V., Utenin V.V. Barysheva E.S., Gorlov A.V., Karpov A.I. Imbalance of trace elements in children with environment-related pathology *Gigiena i Sanitariya*. 2002, 5:57–58. [In Russ.].
- Fradkin V. A. Diagnosis of allergies by reactions of blood neutrophils M.: *Medsitsina*. 1985. 176 s. [in Russ.].
- Al-Saleg Jaman A. S. The Biochemical and Clinical consequences of lead poisoning *Med. Res. Rev*. 1994. V. 14. № 4. P. 415–486.
- Cassatella M.A. On the production of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL/Apo-2L) by human neutrophils. *Leukoc. Biol*. 2006, 79:1140–1149.
- Ding Z., Hu X. Ecological and human health risks from metal(loid)s in peri-urban soil in Nanjing, China. *Environ Geochem Health* (2014) 36:399–408.
- Jordan A, Zhang X., Li J., Laulicht-Glick F, Sun H., Costa M. Nickel and cadmium-induced SLBP depletion: A potential pathway to metal mediated cellular transformation *PLoS ONE* March 17, 2017 C.1–17.
- Nelson L., Valle J., King G., Mills P.K., Richardson M.J., Roberts E.M., Smith D., English P., Estimating the Proportion of Childhood Cancer Cases and Costs Attributable to the Environment in California. *Am J Public Health*. 2017;107:756–762.
- Ngole-Jeme V.M., Fantke P. Ecological and human health risks associated with abandoned gold mine tailings contaminated soil. *PLoS One*, 2017 Feb 21; Vol. 12 (2), pp. e0172517.
- Ständer.S. , Oppel E., Thomas P., Summer B. Evaluation of lymphocyte transformation tests as compared with patch tests in nickel allergy diagnosis. *Contact Dermatitis*, 2017, 76, 228–234
- Zheng G, Xu X, Li B, Kusheng Wu, Yekeen T.A., Huo X. Association between lung function in school children and exposure to three transition metals from an e-waste recycling area. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* (2013) 23, 67–72.