



УДК 57.575/611/612

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-3-29-35

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ АЛЮМИНИЕМ

О.В. Долгих¹✉, И.Н. Аликина¹, А.В. Шабалдин²

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Монастырская, 82, Пермь, Российская Федерация, 614045;

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ул. Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В статье представлены данные об изучении иммунологического статуса детей, проживающих на техногенно-нагруженной территории юга Сибири. Полученные результаты помогут оценить риск развития нарушений сердечно-сосудистой системы у детей, проживающих на техногенно-нагруженной территории.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель

Изучить встречаемость функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы (ССС) и иммунологические показатели у детей, проживающих на техногенно-нагруженной территории юга Сибири (на примере Иркутской области).

Материалы и методы

В работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные, статистические и аналитические методы. Проведено исследование иммунологических показателей, функционального состояния ССС 63 детей в возрасте 5–11 лет, проживающих на техногенно-нагруженной по алюминию территории. Группа наблюдения представлена детьми ($n = 31$), имеющими функциональные изменения ССС. Группу сравнения составили дети ($n = 32$), не имеющие указаний на функциональные отклонения со стороны ССС. Оценка функционального состояния ССС проводилась методами электрокардиографии и объективного обследования. Для исследования иммунных показателей использовались проточная цитометрия и аллергосорбентный метод. Химико-аналитическое исследование биосред на содержание алюминия проводили в соответствии с действующими в Российской Федерации методическими указаниями.

Результаты

Исследования показали, что функциональные нарушения ССС у детей, постоянно проживающих на техногенно-нагруженной по алюминию территории, характеризуются малыми аномалиями развития сердца и их достоверной ассоциацией с болезнями крови и кроветворных органов и состояний, вовлекающих иммунный механизм. Химико-аналитический анализ биосред показал, что у наблюдаемой группы детей достоверно повышено содержание алюминия в крови и моче. Иммунологические исследования состояния здоровья детского населения выявили наличие изменений со стороны иммунной системы: установлено достоверное повышение рецептора TNFR, белка Bcl-2, кластеров дифференцировки клетки Treg ($CD4^+CD25^+CD127^-$) и $CD3^+CD25^+$. Установлен достоверно повышенный уровень специфической сенсибилизации по критерию IgG.

Заключение

В результате исследования показано, что функциональные отклонения в ССС у детей, проживающих на техногенно-нагруженной по алюминию территории, ассоциированы с изменениями показателей иммунной системы, характеризующими дисбаланс апоптотической регуляции с инициацией адъювантной чувствительности к техногенным гаптенам (алюминий).

Ключевые слова

Иммунные показатели • Дети • Заболевания сердечно-сосудистой системы

Поступила в редакцию: 05.02.19; поступила после доработки: 14.03.19; принята к печати: 20.04.19

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, e-mail: oleg@fcrisk.ru, тел. +7 (342) 236-39-30; адрес: 614045, Россия, г. Пермь, Монастырская, 82

Corresponding author: Dolgikh Oleg V., e-mail: oleg@fcrisk.ru, phone: +7 (342) 236-39-30; address: Russian Federation, 614045, Perm, 82, Monastyrskaya St.

THE EFFECTS OF ALUMINUM EXPOSURE ON IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH FUNCTIONAL CARDIOVASCULAR SYSTEM DISORDERS

O.V. Dolgikh^{1✉}, I.N. Alikina¹, A.V. Shabaldin²

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82, Monastyrskaya St., Perm, Russian Federation, 614045; ²Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The article reports the results of the study focused on the immunological status of children living in the technogenic region of Southern Siberia. The obtained results enable the assessment of the risk for developing cardiovascular system disorders in children living in the technogenic region.

Aim

To estimate the prevalence of functional cardiovascular system disorders and immunological parameters in children living in the Irkutsk Region, a technogenic region of Southern Siberia.

Methods

A set of clinical, laboratory and instrumental, statistical and analytical methods were used in the study. Immunological parameters and the presence of functional cardiovascular system disorders were assessed in 63 children aged 5–11 years living in the technogenic region with aluminum exposure. The study group included children (n = 31) with functional changes in the cardiovascular system. Children (n = 32) without any functional changes in the cardiovascular system were enrolled in the control group. The functional status of the cardiovascular system was evaluated with the electrocardiography and physical examination. The immune parameters were measured with the flow cytometry and enzyme allegro-sorbent testing. The analytical study of the chemical changes in the biomedica induced by aluminum exposure followed the national guidelines.

Results

Children permanently residing in the technogenic region with aluminum exposure suffer from mild anomalies of the heart development. These anomalies are associated reliably with the diseases of the blood and blood-forming organs involving the immune mechanism. The analytical study of the chemical changes in the biomedica showed that the study group has significantly elevated aluminum levels in blood and urine. Immune alterations have been found in the study, including a significant increase in the TNFR receptor, Bcl-2 protein, Treg cell differentiation clusters (CD4⁺CD25⁺CD127⁻) and CD3⁺CD25⁺. A significantly increased level of specific sensitization by the IgG criterion was established.

Conclusion

The study reported that functional cardiovascular system disorders among children living in the technogenic region with aluminum exposure are associated with alteration in the immune system. These alterations suggest the presence of the imbalance between apoptotic regulation and the initiation of adjuvant sensitivity to man-made haptens (aluminum).

Keywords

Immune status • Gene polymorphism • Children • Cardiovascular diseases

Received: 05.02.19; received in revised form: 14.03.19; accepted: 20.04.19;

Список сокращений

ССС – сердечно-сосудистая система ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Несмотря на то, что во всем мире, в том числе и в России, имеются значительные успехи в диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, частота этой группы заболеваний растет как у взрослых, так и у детей [1, 2]. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что одной из патогенетических причин заболеваний сердечно-сосудистой системы может быть влияние экологических факторов: выбросы промышленных предприятий и автотранспорта, радиационное загрязнение, химизация сельского хозяйства, использование красителей, консервантов и других химических добавок в производстве продуктов питания [3–8]. Известно, что попадание из воздуха, воды и пищи токсичных и потенциально токсичных веществ, таких как алюминий и его соединения, в организм человека способно вызывать острую и хроническую

гических факторов: выбросы промышленных предприятий и автотранспорта, радиационное загрязнение, химизация сельского хозяйства, использование красителей, консервантов и других химических добавок в производстве продуктов питания [3–8]. Известно, что попадание из воздуха, воды и пищи токсичных и потенциально токсичных веществ, таких как алюминий и его соединения, в организм человека способно вызывать острую и хроническую

интоксикацию [9]. Алюминий – наиболее распространенный металл и третий по распространенности химический элемент в земной коре. Алюминий широко применяется как конструкционный материал, в стекловарении, производстве столовых приборов, значительно увеличилось поступление металла в организм человека в связи с его использованием в индустрии питания. В природных водах алюминий содержится в виде малотоксичных химических соединений, но многие растворимые в воде неорганические соединения сохраняются в растворенном состоянии длительное время и могут оказывать вредное воздействие на человека через питьевую воду. Наиболее ядовиты хлориды, нитраты, ацетаты, сульфаты и др. Для человека токсическим действием при попадании внутрь обладают следующие дозы соединений: ацетат алюминия 0,2–0,4 мг/кг массы тела, гидроксид алюминия 3,7–7,3 мг/кг, алюминиевые квасцы 2,9 мг/кг. В первую очередь они действуют на нервную систему (накапливается в нервной ткани, приводя к тяжелым расстройствам функции центральной нервной системы), влияют на иммунную систему через снижение активности лимфоцитов, супрессию иммунного ответа и активизацию аутоиммунных заболеваний у пожилых людей. В обычных условиях металл выводится с мочой до 15 мг элемента в сутки, соответственно наибольший негативный эффект наблюдается у людей с нарушенной выделительной функцией почек. Нормативное содержание алюминия в воде хозяйственно-питьевого использования в России составляет 0,2 мг/л [10]. Проблема индукции сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у детей, родившихся и проживающих на техногенно-нагруженной по алюминию территории, остается малоизученной.

Клинические проявления хронической интоксикации, вызванной алюминием, характеризуются нарушениями речи, моторики, памяти и внимания, частыми цефалгиями и нервным возбуждением [11]. На сегодняшний день доказана способность токсических субстанций алюминия оказывать тератогенное воздействие на плод во время беременности и нарушать эмбриогенез, иммуногенез [12–16].

Целью исследования было изучить встречаемость функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы (ССС) и иммунологические показатели у детей, проживающих на техногенно-нагруженной территории юга Сибири (на примере Иркутской области).

Материалы и методы

Исследование одобрено комитетом по этике при ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благопо-

лучия человека г. Перми.

Проведено исследование иммунологических показателей, функционального состояния ССС 63 детей в возрасте 5–11 лет, проживающих на техногенно-нагруженной по алюминию территории юга Сибири (зона влияния химических отходов филиала ОАО «РУСАЛ-Братск», Иркутская область). Основная группа представлена детьми ($n = 31$), имеющими функциональные изменения ССС. Группу сравнения составили дети ($n = 32$), не имеющие указаний на функциональные отклонения со стороны ССС. Половой состав сравниваемых групп обследуемых детей был представлен равным процентным соотношением девочек и мальчиков. Обе группы детей проживали в зоне влияния химических отходов филиала ОАО «РУСАЛ-Братск», в Иркутской области.

Оценка функционального состояния ССС проводилась методами ЭхоКГ (Philips CX-50), электрокардиографии (электрокардиограф «Schiller AT-102 plus»; Schiller AG, Швейцария).

Исследование иммунных показателей включало определение общего содержания лейкоцитов, относительного и абсолютного содержания лимфоцитов стандартными методами лабораторного анализа. Анализ относительного и абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов $CD3^+CD25^+$ (активированные Т-лимфоциты) и $CD4^+CD25^+CD127^-$ (естественные Т-регуляторные лимфоциты, Treg) осуществляли по экспрессии соответствующих мембранных маркеров. Для анализа использовалась суспензия мононуклеарных клеток периферической крови, выделенных путем центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$) (Pharmacia). Окрашивание осуществляли согласно методике производителя моноклональных антител («BD Biosciences», США). Анализ проводили методом проточной цитометрии на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием соответствующих моноклональных антител «Becton Dickinson» с помощью универсальной программы CellQuestPro.

Для оценки системы апоптоза исследовали внутриклеточную экспрессию белка Bcl-2 и рецептора к фактору некроза опухоли (TNFR). Экспрессию данных молекул определяли методом проточной цитометрии с использованием соответствующих моноклональных антител («BD Biosciences», США).

Изменения содержания специфических к поллютанту (алюминию) антител класса G в сыворотке крови пациентов определяли с помощью аллергосорбентного тестирования с ферментной меткой, используя кроличьи специфические к Fc фрагменту иммуноглобулина G антитела, конъюгированные с пероксидазой.

Проведено химико-аналитическое исследование

крови и мочи на содержание алюминия в соответствии с действующими в Российской Федерации методическими указаниями: МУК 4.1.3230–14 [16].

Анализ полученных результатов выполняли с помощью программы Statistica 6 и специальных программных продуктов с приложениями MS-Office. Проверка на нормальность распределения измеряемых переменных осуществлялась на основе теста Колмогорова–Смирнова. Для количественной характеристики исследуемых показателей использовали значения средней (M) и ее ошибки (m), так как случайные величины анализируемых показателей соответствовали закону нормального распределения. Достоверность различий изучаемых показателей в сравниваемых группах ($M_n \pm m_n$ против $M_k \pm m_k$) устанавливали по критерию Стьюдента ($t > 2$, $p < 0,05$). Поскольку распределение данных в исследуемых группах подчинялось закону нормального распределения, рассчитывали средние величины и ошибки средних. Статистическая достоверность различий оценивалась по непарному t -критерию Стьюдента. Для отклонения нулевой гипотезы (отсутствие различий) принимались уровни статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клинический анализ показал, что основными жалобами и симптомами при функциональных нарушениях у детей основной группы были боли в области сердца (кардиалгии), сердцебиение, быстрая утомляемость, неудовлетворенность вдохом, беспокойный сон. Кардиалгии были кратковременные, колющего характера. 72% ($n = 22$) детей группы наблюдения связывали кардиалгии с эмоциональным напряжением и отмечали их самопроизвольное купирование. Ведущим синдромом при объективном обследовании являлся астено-вегетативный.

По результатам электрокардиографического обследования в основной группе регистрировались синусовая тахикардия (31%), синусовая брадикар-

дия (17%), миграция водителя ритма (3%). В 42% ($n = 13$) случаев у детей с функциональными нарушениями ССС с примерно одинаковой частотой во всех возрастных группах регистрировали неполную блокаду правой ножки пучка Гиса (12%), атриовентрикулярную блокаду I степени (4%), синдром ранней реполяризации желудочков (5,2%).

При проведении ЭхоКГ достоверно чаще в основной группе по сравнению с группой сравнения регистрировались малые аномалии развития сердца в виде дополнительных хорд левого желудочка, открытого овального окна ($p < 0,05$).

Химико-аналитический анализ биосред показал, что у детей основной группы в 100% случаев было отмечено значимое повышение содержания алюминия в крови и моче по сравнению с референтными показателями. Причем содержание алюминия в крови было более чем в 4 раза выше у детей основной группы по отношению к группе сравнения.

Исследование иммунологических показателей в сравниваемых группах выявило ряд значимых отличий (Таблица). Согласно представленным данным, у 100% детей основной группы количество абсолютного и относительного содержания субпопуляции Т-лимфоцитов $CD4^+CD25^+CD127^-$ было значимо выше референтного интервала. Относительное содержание этой субпопуляции Т-лимфоцитов было достоверно выше в основной группе по отношению к группе сравнения, что указывает на активацию естественных Т-регуляторных лимфоцитов.

При этом Т-лимфоциты, экспрессирующие рецептор к интерлейкину 2 ($CD3^+CD25^+$), были значимо выше в периферической крови детей основной группы по отношению к группе сравнения. Надо отметить, что в группе сравнения этот показатель был значимо ниже референтного интервала.

У детей основной группы было выявлено значимое повышение внутриклеточного содержания TNFR, отвечающего за апоптоз, по отношению к

Таблица. Показатели иммунной системы у детей
Table. Immune parameters in children

Показатель / Parameter	Референтный уровень / Reference	Основная группа / Study group ($n = 31$)	Группа сравнения / Control group ($n = 32$)
Treg ($CD4^+CD25^+CD127^-$), абс. – лимфоциты, $10^9/дм^3$ / Treg ($CD4^+CD25^+CD127^-$) abs. – lymphocytes, $10^9/дм^3$	0,015–0,04	0,088±0,046**	0,023±0,004
Treg ($CD4^+CD25^+CD127^-$) отн. – лимфоциты, % / Treg ($CD4^+CD25^+CD127^-$) rel. – lymphocytes, %	0,8–1,2	3,610±1,442*/**	0,859±0,236
$CD3^+CD25^+$, отн. – лимфоциты, % / $CD3^+CD25^+$, el. – lymphocytes, %	5–12	9,429±7,260**	3,429±1,292*
Bcl-2, %	1–1,5	3,374±1,905**	0,689±0,480
TNFR, %	1–1,5	1,637±1,345**	0,451±0,337
IgG к алюминию, у.е. / IgG to aluminum, cu	0–0,1	0,204±0,065*/**	0,099±0,059

Примечание: Абс. – абсолютное значение, отн. – относительное значение, у.е. – условные единицы, * – разница достоверна относительно референтного интервала ($p < 0,05$), ** – разница достоверна относительно группы контроля ($p < 0,05$). Bcl-2 – регулятор апоптоза, TNFR – рецепторы фактора некроза опухоли.

Notes: Abs. – absolute value, rel. – relative value, cu – conventional units, * – the difference is significant as compared to the reference ($p < 0.05$), ** – the difference is significant as compared to the control group ($p < 0.05$), apoptosis regulator Bcl-2, TNFR – tumor necrosis factor receptor.

детям группы сравнения. Экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 была выше в основной группе по отношению к группе сравнения в 4,8 раза. Различий по уровню экспрессии этих молекул в основной группе с референтным интервалом не получено.

Установлено значимое повышение концентрации антител класса G к алюминиевым аддуктам в основной группе по отношению как к референтному интервалу, так и к группе сравнения.

Таким образом, основная группа детей выявляла значимые ассоциации с отклонениями, вовлекающими иммунные механизмы. Степень распространенности последних в основной группе значимо превышала эти критерии в группе сравнения ($p < 0,01$).

Обсуждение

Выявленные признаки функциональных нарушений ССС у детей, проживающих на техногенно-нагруженной по алюминию территории, можно объяснить развивающейся дисфункцией ССС при воздействии раздражающих факторов, в том числе экзогенных поллютантов, индуцирующих аутовоспалительные процессы в сердечно-сосудистой системе. Высказано мнение, что именно через аутовоспаление происходит формирование метаболических нарушений в миокарде, в интимах сосудов, в проводящей системе сердца с последующим формированием гипертонической болезни сердца, аритмий, ишемической болезни сердца [11]. Особое значение имеют металлы, в частности, алюминий. Попадание этого вещества в организм человека происходит при его биоконцентрировании и передаче по пищевым цепям [17].

Надо отметить, что Т-регуляторные лимфоциты (Treg, с фенотипом $CD4^+$, $CD25^+$) принимают активное участие в регулировании аутовоспалительных процессов. Показано значимое увеличение этой субпопуляции Т-лимфоцитов в периферической крови при активации стресс-индуцированного нейроиммунного воспаления, в том числе в ССС [18]. Модельные эксперименты по индукции вирусного миокардита у животных, получивших предварительные ингаляции наночастицами $PM_{2,5}$ как прототипа наноуглеродных трубочек аэрогенных поллютантов, показали активацию Treg, и вызванной ими супрессией противовирусного иммунитета [19]. Лимфоциты Treg представлены несколькими субпопуляциями, и прежде всего они делятся на естественные и адаптивные (антиген-специфические, возникающие в ходе иммунного ответа) регуляторные Т-лимфоциты. Основными клеточными маркерами этих лимфоцитов являются молекула CD4 и высокоэкспрессированная молекула CD25 (рецептор к интерлейкину 2) [20]. Ввиду того, что CD4 и CD25 достаточно неспецифичные маркеры Treg (рецептор к интерлейкину 2 экспрессируется и на активированных эффекторных и

хелперных лимфоцитах), а Treg-ассоциированный внутриклеточный регуляторный белок FoxP3 достаточно сложно идентифицировать, то выбор пал на мембранный маркер, обратно коррелирующий с экспрессией FoxP3, рецептор к интерлейкину 7 (CD127) [21]. В связи с этим наиболее подходящим фенотипом естественных Treg может быть $CD4^+$, $CD25^{+high}$, $CD127^-$. Роль этой субпопуляции Т-лимфоцитов широко описана в обзорах [22], остановимся лишь на том, что они антиген-неспецифично, супрессорно влияют как на адаптивный, так и на врожденный иммунитет. Тем самым эти лимфоциты ограничивают аутовоспалительные реакции, в том числе и при их активной индукции поллютантами. Проведенное исследование показало, что эта субпопуляция лимфоцитов значимо выше у детей основной группы по отношению к группе сравнения. Это указывает на активацию супрессии аутовоспалительных, аллергических и аутоиммунных реакций. Ввиду того, что Treg-связанные супрессорные реакции антиген-неспецифичны, то происходит подавление врожденного иммунитета в отношении резидентных вирусов и бактерий.

Учитывая также факт разбалансировки апоптоза, направленного на контроль за клеточной пролиферацией, можно говорить о комплексе иммунопатологических реакций, ассоциированных с формированием малых аномалий сердца у детей в условиях техногенной нагрузки. Роль последней также была доказана. В настоящем исследовании химико-аналитический анализ показал, что концентрации алюминия в биосредах (кровь и моча) детей основной группы в 100% случаев были значимо выше референтных показателей. Кроме того, содержание алюминия в крови было более чем в 4 раза выше у детей основной группы по отношению к группе сравнения. Поэтому можно говорить о том, что функциональные изменения ССС, выявленные у детей основной группы, положительно ассоциированы с высоким содержанием алюминия в организме.

В целом можно говорить об индукции аутовоспалительного процесса алюминием. В результате данного исследования было показано, что функциональные отклонения в ССС у детей «алюминиевой» техногенной провинции ассоциированы с нарушениями иммунной системы, характеризующими дисбаланс апоптотической регуляции с инициацией адьювантной чувствительности к техногенным гаптенам (алюминий). Установлено, что контаминация алюминием ассоциирована с активацией супрессорных клеточных механизмов, что выражается в повышении экспрессии белка Bcl-2 и активации Т-лимфоцитов с фенотипом $CD25^+$, $CD127^-$, повышении уровня специфической к алюминию сенсibilизации, что в дальнейшем может привести к инверсии иммунного ответа по Т2 хелперному типу и формированию с возрастом на фоне

функциональных отклонений ССС гипертонической болезни и ишемической болезни сердца.

Заключение

Таким образом, функциональные изменения ССС у детей, проживающих на техногенно-нагруженной по алюминию территории, ассоциированы с накоплением алюминия в биосредах организма. Отклонения иммунных показателей у детей, проживающих на техногенно-нагруженной по алюминию территории, с функциональными изменениями ССС связаны с активацией супрессорной активности, реализуемой через естественные Т-регулятор-

ные лимфоциты. Нарушение апоптоза у этих детей сопряжено с высокой экспрессией у них апоптотических и антиапоптотических молекул.

Конфликт интересов

О.В. Долгих заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Аликина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Шабалдин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Долгих Олег Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, Российская Федерация;

Аликина Инга Николаевна, младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Пермь, Российская Федерация;

Шабалдин Андрей Владимирович, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Author Information Form

Dolgikh Oleg V., PhD, Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods at the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation;

Alikina Inga N., research assistant at the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation;

Shabaldin Andrei V., PhD, leading researcher at the Cell Technology Laboratory, Experimental and Clinical Cardiology Department, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ДОВ – получение данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

АИН – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

ШАВ – интерпретация данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации.

Author Contribution Statement

DOV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

AIN – data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

SHAV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабалдин А.В., Глебова Л.А., Бачина А.В., Счастливцев Е.Л., Потапов В.П. Особенности эпидемиологии врожденных пороков сердца у детей г. Кемерово как крупного промышленного центра. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;(4):38-46.
2. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М. МЕДпресс-информ; 2004.
3. Галевский Г.В. Кулагин Н.М., Минцис М.Я. Экология и утилизация отходов в производстве алюминия. М: Наука; 2005.
4. Clarkson D.T. The effect of aluminum and some other trivalent metal cations on cell division in the root apices of *Allium cepa*. Ann. Bot. N. S. 1965; 29: 309–315. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aob.a083953
5. Кудрин А.В., Громова О.А., Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М: ГЭОТАР-Медия; 2007.
6. Галазий О.В. Анализ экологической обстановки и ее влияние на здоровье населения Иркутской области. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2001; 4 (18): 7–11.

7. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З., Попова А.Ю., Алексеев В.Б. Ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития. М; 2014.
8. Засорин Б.В., Мамырбаев А.А., Каримов Т.К. Связь аллергизации населения с загрязнением окружающей среды тяжелыми металлами. На примере шестивалентного хрома. Гигиена и санитария. 1994; 7: 41-43.
9. Долгих О.В., Кривцов А.В., Бубнова О.А., Отавина Е.А., Безрученко Н.В., Колегова А.А., Мазунина А.А., Гусельников М.А. Анализ показателей иммунного статуса у детей в условиях аэрогенной экспозиции металлами. Гигиена и санитария. 2017. 96(1): 26-29.
10. Галевский Г.В. Металлургия алюминия. Мировое и отечественное производство: оценка, тенденции, прогнозы. М. Флинта. Наука; 2004.
11. Banerjee B.D., Chakraborti A., Suke S.G., Ahmed R.S., Tripathi A.K. Xenobiotic-induced immune alterations: implication

in heath and diseases. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*. 2008; 45: 7-15.

12. Duramad P., Holland N.T. Biomarkers of immunotoxicity for environmental and public health research. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2011; 8 (5): 1388-1401. DOI: 10.3390/ijerph8051388

13. Hartwell B.L., Pember F.R. The presence of aluminum as a reason for the difference in the effect of so-called acid soil on barley and rye. *Soil Sci*. 1998; 6: 259-281.

14. Lehmann I., Sack U., Lehmann J. Metal ions affecting the immune system. *Met. Ions Life Sci*. 2011; № 8: 157-185.

15. MacGillivray D.M., Kollmann T.R. The role of environmental factors in modulating immune responses in early life. *Front. Immunol*. 2014; № 5: 434.

16. Методика измерений массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: МУК 4.1.3230-14 – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2014.

17. Гелашвили, Д.Б., Безель В.С., Романова Е.Б., Безруков М.Е., Силкин А.А., А.А. Нижегородцев Принципы и методы экологической токсикологии. Нижний Новгород:

Нижегородский госуниверситет, 2015: 411 с.

18. Ronaldson A., Gazali A. M., Zalli A., Kaiser F., Thompson S. J., Henderson B. et al. Increased percentages of regulatory T cells are associated with inflammatory and neuroendocrine responses to acute psychological stress and poorer health status in older men and women. *Psychopharmacology*, 2016; 233(9): 1661-1668. doi: 10.1007/s00213-015-3876-3

19. Xie Y., Gong C., Bo L., Jiang S., Kan H., Song W., et al. Treg responses are associated with PM2. 5-induced exacerbation of viral myocarditis. *Inhalation toxicology*. 2015; 27(6): 281-286.

20. Cassis L., Aiello S., Noris M. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Contrib. Nephrol*. 2005; 146:121-131. doi: 10.1159/000082072.

21. Liu W., Putnam A. L., Xu-Yu Z., Szot G. L., Lee M. R., Zhu S. et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2006; 203(7): 1701-1711. doi: 10.1084/jem.20060772

22. Fontenot J.D., Rudensky A.Y. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol*. 2005; .6: 331-337. doi: 10.1038/ni1179

REFERENCES

1. Shabaldin A.V., Glebova L.A., Bachina A.V., Schastlivcev E.L., Potapov V.P. Features of epidemiology of congenital heart diseases at children Kemerovo, as large industrial centre. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2014;(4):38-46. (In Russian).

2. Belozarov Yu.M. Detskaya kardiologiya. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (Belozarov Yu.M. Pediatric cardiology. Moscow: MEDpress-inform 2004; 600 p. (in Russian).

3. Galevsky G.V., Kulagin N.M., Mintsis M.J. Ecology and waste in the production of aluminum. Novosibirsk: Nauka; 1997 (in Russian).

4. Clarkson D.T. The effect of aluminum and some other trivalent metal cations on cell division in the root apices of Allium cepa. *Ann. Bot. N. S*. 1965; 29: 309-315. . doi: 10.1093/oxfordjournals.aob.a083953

5. Kudrin A.V. Gromova O.A. Trace elements in immunopathology and Oncology. Moscow. GEOTAR-Media; 2007. (in Russian).

6. Galazij O.V. Analiz jekologicheskoy obstanovki i ee vliyaniye na zdorov'e naseleniya Irkutskoy oblasti. *Bjulleten' VSNC SO RAMN*. 2001; 4 (18): 7-11 (in Russian).

7. Onishchenko G.G., Zajceva N.V., Maj I.V., SHur P.Z., Popova A.YU., Alekseev V.B. Red. G.G. Onishchenko, N.V. Zajcevoj. Analiz riska zdorov'yu v strategii gosudarstvennogo social'no-ekonomicheskogo razvitiya. Moscow; 2014. (in Russian).

8. Zazorin B.V., Mamyraev A.A., Karimov T.K. Svjaz' allergizacii naselenija s zagryazneniem okruzhajushhej sredy tjazhjolymi metallami. Na primere shestivalentnogo hroma. *Hygiene and Sanitation*. 1994; 7: 41-43 (in Russian).

9. Dolgih O.V., Krivtsov A.V., Bubnova O.A., Otavina E.A., Bezruchenko N.V., Kolegova A.A., Mazunina A.A., Guselnikov M.A. Features of fixing the genetic polymorphism in dyads "mother-child" in the conditions of aerogenous exposure to metals. *Hygiene and Sanitation*. 2017; 96 (1): 26-29 (in Russian).

10. Galevskij G.V. Metallurgija aljuminija. Mirovoe i otechestvennoe proizvodstvo: ocenka, tendencii, prognozy. Moscow: Flinta. Nauka; 2004. (in Russian).

11. Banerjee B.D., Chakraborti A., Suke S.G., Ahmed R.S., Tripathi A.K. Xenobiotic-induced immune alterations: implication in heath and diseases. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*. 2008; 45: 7-15.

12. Duramad P., Holland N.T. Biomarkers of immunotoxicity

for environmental and public health research. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2011; 8 (5): 1388-1401. doi: 10.3390/ijerph8051388

13. Hartwell B.L., Pember F.R. The presence of aluminum as a reason for the difference in the effect of so-called acid soil on barley and rye. *Soil Sci*. 1998; 6: 259-281.

14. Lehmann I., Sack U., Lehmann J. Metal ions affecting the immune system. *Met. Ions Life Sci*. 2011; 8: 157-185.

15. MacGillivray D.M., Kollmann T.R. The role of environmental factors in modulating immune responses in early life. *Front. Immunol*. 2014; 5: 434.

16. Methods of measuring mass concentrations of chemical elements in biological media (blood, urine) by mass spectrometry with inductively coupled plasma: МУК 4.1.3230-14. Moscow: Federal Center for Sanitary Inspection of the Ministry of Health of Russia; 2014. (in Russian).

17. Gelashvili, D.B., Bezel V.S., Romanova E. B., Bezrukov M.E., Silkin A.A. Principles and methods of environmental toxicology. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State University; 2015.

18. Ronaldson A., Gazali A. M., Zalli A., Kaiser F., Thompson S. J., Henderson B. et al. Increased percentages of regulatory T cells are associated with inflammatory and neuroendocrine responses to acute psychological stress and poorer health status in older men and women. *Psychopharmacology*, 2016; 233(9): 1661-1668. doi: 10.1007/s00213-015-3876-3

19. Xie Y., Gong C., Bo L., Jiang S., Kan H., Song W., et al. Treg responses are associated with PM2. 5-induced exacerbation of viral myocarditis. *Inhalation toxicology*. 2015; 27(6): 281-286.

20. Cassis L., Aiello S., Noris M. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Contrib. Nephrol*. 2005; 146:121-131. doi: 10.1159/000082072.

21. Liu W., Putnam A. L., Xu-Yu Z., Szot G. L., Lee M. R., Zhu S. et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2006; 203(7): 1701-1711. doi: 10.1084/jem.20060772

22. Fontenot J.D., Rudensky A.Y. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol*. 2005; .6: 331-337. doi: 10.1038/ni1179

Для цитирования: О.В. Долгих, И.Н. Аликина, А.В. Шабалдин. Особенности иммунного статуса у детей с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы в условиях экспозиции алюминием. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (3): 29-35. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-29-35

To cite: O.V. Dolgikh, I.N. Alikina, A.V. Shabaldin. The effects of aluminum exposure on immune status in children with functional cardiovascular system disorders. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (3): 29-35. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-29-35