



Признаки фенотипических изменений у детей, проживающих в условиях химического загрязнения окружающей среды

Т.В. Мажаева^{1,2,3}, С.Э. Дубенко¹, Т.Н. Штин¹, С.В. Ярушин¹, С.А. Чеботарькова⁴

¹ ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, ул. Попова, д. 30, г. Екатеринбург, 620014, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет», ул. 8 Марта / Народной Воли, д. 62/45, г. Екатеринбург, 620144, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

⁴ Нижнетагильский филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», ул. Октябрьской революции, д. 86, г. Нижний Тагил, 622036, Российская Федерация

Резюме

Введение. Экологическая эпигенетика играет важную роль в формировании фенотипа заболеваний.

Цель исследования: выявление признаков фенотипических изменений у детей, проживающих в условиях повышенного химического загрязнения окружающей среды г. Нижнего Тагила.

Методы исследования. Поисковое исследование проведено в специализированном дошкольном учреждении для детей с различными аллергическими заболеваниями в г. Нижний Тагил. На первом этапе для определения фенотипических признаков воздействия окружающей среды были использованы данные клинических диагнозов, анамнеза и внешнего осмотра ребенка, результаты анкетирования родителей о наличии аллергических заболеваний. У детей определена массовая концентрация металлов в крови, маркер свинцовой интоксикации, общий IgE.

Результаты исследований. По данным клинических диагнозов у детей преобладал аллергический дерматит (91,2 %), в 97,7 % отмечалась пищевая непереносимость, реакция на домашнюю пыль наблюдалась почти у каждого пятого ребенка. Фенотипические проявления пищевой непереносимости свидетельствовали о преобладании кожного фенотипа аллергии. Каждый третий ребенок имел симптомы нарушений психоэмоциональной сферы. У 83,1 % родителей наблюдался положительный аллергостатус, преимущественно с кожными проявлениями. Выявлено превышение концентраций свинца, никеля, кобальта, кадмия в крови у детей от 23,6 до 240 %. Синдром хронической ксеногенной интоксикации установлен в 57,3 % случаев, синдром сенсibilизации к низким дозам химических агентов – у 41,6 % детей. Дефицит массы имел почти каждый четвертый ребенок, который ассоциирован с концентрацией кадмия в крови.

Заключение. Результаты наших исследований подтверждают немногочисленные литературные данные о влиянии тяжелых металлов на развитие астмы, экземы и пищевой аллергии у детей, а также снижение ростовесовых показателей. Исследования признаков фенотипических изменений на группе детей, уже имеющих аллергические заболевания и подвергающихся воздействию неблагоприятных условий окружающей среды, вероятно, свидетельствуют о влиянии тяжелых металлов на снижение иммунного статуса, проявление эпигенетических механизмов формирования фенотипа аллергии, которые могут привести к трансгенерационному наследованию.

Ключевые слова: фенотип, экспозиция к металлам, аллергии, маркеры интоксикации тяжелыми металлами, экологическая эпигенетика.

Для цитирования: Мажаева Т.В., Дубенко С.Э., Штин Т.Н., Ярушин С.В., Чеботарькова С.А. Признаки фенотипических изменений у детей, проживающих в условиях химического загрязнения окружающей среды // Здоровье населения и среда обитания. 2022. Т. 30. № 9. С. 77–83. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-9-77-83>

Сведения об авторе:

✉ **Мажаева** Татьяна Васильевна – к.м.н., заведующий отделом гигиены питания, качества и безопасности продукции ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора; доцент кафедры технологии питания ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет»; доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России»; e-mail: mazhaeva@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8566-2446>.

Дубенко Светлана Эдуардовна – к.м.н., врач-диетолог отдела гигиены питания, качества и безопасности продукции ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора; e-mail: dubenko@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8008-6024>.

Штин Татьяна Николаевна – заведующий отделом физико-химических методов исследования ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора; e-mail: shtintn@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8846-8016>.

Ярушин Сергей Владимирович – старший научный сотрудник, заведующий лабораторией социально-гигиенического мониторинга ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора; e-mail: sergey@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8215-9944>.

Чеботарькова Светлана Александровна – к.м.н., доцент, врач по общей гигиене отдела социально-гигиенического мониторинга Нижнетагильского филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»; e-mail: titulas@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8271-9742>.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: Мажаева Т.В.; сбор данных: Дубенко С.Э.; Чеботарькова С.А., Ярушина С.В.; анализ и интерпретация результатов: Мажаева Т.В., Ярушина С.В., Дубенко С.Э., Штин Т.Н.; обзор литературы: Мажаева Т.В., Дубенко С.Э.; подготовка проекта рукописи: Мажаева Т.В. Все авторы рассмотрели результаты и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: на проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора (№ 5 от 27 декабря 2021 г.), родители дали письменное добровольное информированное согласие на обследование детей.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

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

Статья получена: 12.08.22 / Принята к публикации: 08.09.22 / Опубликована: 30.09.22

Signs of Phenotypic Changes in Children Constantly Exposed to Elevated Environmental Levels of Chemical Pollutants in the City of Nizhny Tagil

Tatyana V. Mazhaeva,^{1,2,3} Svetlana E. Dubenko,¹ Tatyana N. Shtin,¹
Sergey V. Yarushin,¹ Svetlana A. Chebotarkova⁴

¹ Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30 Popov Street, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

² Ural State University of Economics, 62 8th March Street/45 Narodnaya Volya Street, Yekaterinburg, 620144, Russian Federation

³ Ural State Medical University, 3 Repin Street, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

⁴ Nizhny Tagil Branch Office of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region, 86 October Revolution Street, Nizhny Tagil, 622036, Russian Federation

Summary

Background: Environmental epigenetics plays an important role in developing a phenotype of diseases.

Objective: To identify signs of phenotypic changes in children constantly exposed to high environmental levels of chemical pollutants in the city of Nizhny Tagil.

Materials and methods: The study was conducted in a specialized kindergarten for children suffering from different allergic diseases in the city of Nizhny Tagil. To detect phenotypic signs of environmental exposure, we used data on clinical diagnoses, medical history, and pediatric physical examination, as well as the results of a parent survey on allergies. We then measured blood and urinary levels of some metals and total IgE as a marker of lead poisoning in children.

Results: According to clinical diagnoses, food intolerance was noted in 97.7 % of the children, 91.2 % suffered from allergic dermatitis, and almost 20 % were allergic to house dust. Phenotypic manifestations of food intolerance testified to the predominance of its skin phenotype. Every third child had symptoms of psychological disorders. The questionnaire-based survey revealed a positive allergic status in 83.1 % of the parents, mainly with skin manifestations. High blood levels of lead, nickel, cobalt, and cadmium exceeding the safe level by 23.6–240 % were observed in the study population. The syndrome of chronic xenogenic intoxication was established in 57.3 % of cases and the syndrome of sensitization to low doses of chemicals – in 41.6 % of them. Almost 25 % of the children were underweight, which was associated with their blood cadmium levels.

Conclusions: Our findings confirm the few literature data on such health effects of heavy metals in children as asthma, eczema and food allergies, as well as low body weight and height. Studies of the signs of phenotypic changes in the group of children suffering from allergies and exposed to environmental hazards are most likely to indicate the adverse impact of heavy metals on the immune system, manifestations of epigenetic mechanisms forming the allergy phenotype, which can potentially lead to transgenerational inheritance.

Keywords: phenotype, metal exposure, allergies, markers of heavy metal poisoning, environmental epigenetics.

For citation: Mazhaeva TV, Dubenko SE, Shtin TN, Yarushin SV, Chebotarkova SA. Signs of phenotypic changes in children constantly exposed to elevated environmental levels of chemical pollutants in the city of Nizhny Tagil. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022;30(9):77–83. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-9-77-83>

Author information:

✉ Tatyana V. **Mazhaeva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Nutrition Hygiene, Food Quality and Safety, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; Assoc. Prof., Department of Food Technology, Ural State University of Economics; Assoc. Prof., Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of the State Sanitary and Epidemiological Service, Ural State Medical University; e-mail: mazhaeva@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8566-2446>. Svetlana E. **Dubenko**, Cand. Sci. (Med.), nutritionist, Department of Nutrition Hygiene, Food Quality and Safety, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: dubenko@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8008-6024>.

Tatyana N. **Shtin**, Head of the Department of Physicochemical Methods of Research, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: shtintn@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8846-8016>.

Sergey V. **Yarushin**, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Public Health Monitoring, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: sergeyy@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8215-9944>.

Svetlana A. **Chebotarkova**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., hygienist, Department of Public Health Monitoring, Nizhny Tagil Branch Office of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region; e-mail: titulas@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8271-9742>.

Author contributions: study conception and design: Mazhaeva T.V.; data collection: Dubenko S.E., Chebotarkova S.A.; analysis and interpretation of results: Mazhaeva T.V., Dubenko S.E., Shtin T.N.; literature review: Mazhaeva T.V., Dubenko S.E.; draft manuscript preparation: Mazhaeva T.V. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: The study was approved by the Local Ethics Committee (Minutes No. 5 of December 27, 2021); a written informed consent to participate was obtained from the parents.

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Received: August 12, 2022 / Accepted: September 8, 2022 / Published: September 30, 2022

Введение. В последнее время все чаще публикуются данные о том, что наследование фенотипических признаков может происходить не через генетические факторы, а через эпигенетические механизмы, вызванные воздействием окружающей среды на родителей в детстве через трансгенерационное наследование, которое объясняет повышенную восприимчивость детей к экотоксикантам и способствует развитию заболеваний [1, 2]. То есть действие неблагоприятных факторов окружающей среды вызывает установление специфических эпигенетических паттернов в течение ключевых периодов развития, которые влияют на фенотипические вариации и в некоторых случаях приводят к болезненным состояниям [3].

В условиях неблагоприятного воздействия окружающей среды в крупных промышленных городах Свердловской области постоянно проживает и работает около 78 % населения и рождается более 40 тысяч детей, которые в детстве подвергаются влиянию высоких концентраций экотоксикантов [4, 5], способных вызывать воспалительные, сенсibiliзирующие, цитотоксические, генотоксические, мутагенные и канцерогенные эффекты [6–8].

Как многофакторный характер генетического наследия, так и постоянные изменения окружающей среды затрудняют идентификацию причинно-следственных связей. До сих пор геномные подходы не смогли объяснить патогенез или рост

аллергических заболеваний, и все больше внимания уделяется эпигенетическим изменениям, играющим большую роль в определении фенотипа, чем последовательность генома, которая не изменилась в течение этого периода [9].

Цель исследования: выявление признаков фенотипических изменений у детей, находящихся под воздействием повышенного химического загрязнения окружающей среды промышленного города Нижнего Тагила.

Материалы и методы. Исследование проводилось в 2021 году в г. Нижнем Тагиле, являющемся промышленным центром Свердловской области, в котором приоритетными загрязнителями среды обитания являются 33 вещества, в том числе металлы-аллергены с наибольшим вкладом в формирование риска здоровью [10]. Для исследования было выбрано специализированное дошкольное образовательное учреждение (ДОУ), которое посещают дети из районов города с различными химическими нагрузками и уровнем риска для здоровья. В исследовании были включены все дети, родители которых дали добровольное информированное согласие на обследование детей (всего 89 детей, из них 66,7 % мальчиков и 33,2 % девочек, средний возраст $4,7 \pm 1,1$ года). Распределение детей по их месту жительства в зависимости от степени загрязнения окружающей среды было неравномерным: только 20,2 % детей проживали в «условно грязных» и 79,8 % в «условно чистых» зонах. К «условно грязным» были отнесены зоны по индексу опасности со значениями от 12,0 до 27,5, однако необходимо отметить, что вся территория г. Нижнего Тагила является экологически неблагополучной [11]. Все дети имели подтвержденные различные аллергические заболевания, в том числе сенсibilизацию к пищевым продуктам. На исследование было получено разрешение локального этического комитета (ФБУН ЕМНЦ ЛОЗРПП Роспотребнадзора от 27 декабря 2021 г., № 5).

Фенотипические проявления аллергии у детей характеризуются неоднородностью и могут иметь многофакторный патогенез заболевания (генетические и эпигенетические факторы, вызванные окружающей средой) [12]. Для выявления наиболее распространенных фенотипических признаков аллергии у выбранной группы детей г. Нижнего Тагила на первом этапе нами было проведено анкетирование родителей по опроснику, содержащему вопросы о перенесенных и имеющихся у них аллергических заболеваниях и проявлениях. Из медицинских карт детей была проведена выкопировка данных о заболеваниях и установленных диагнозах. Все дети были осмотрены педиатром и аллергологом-иммунологом (д.м.н. С.В. Брезгина), собран анамнез с помощью унифицированной анкеты для родителей. Общий иммуноглобулин (IgE) исследовался в крови методом иммуноферментного анализа с использованием планшетного иммуноферментного ридера Multiskan EX. Оценка морфофункционального статуса проведена по ростовесовым показателям¹.

Определение химической нагрузки на организм детей осуществлялось путем качественной (сканирующей) и количественной оценки содержания металлов в крови детей. Массовая концентрация в крови детей 16 металлов (Pb, As, Cr, Ni, Cd, Cu, Zn, Al, V, Mn, Co, Hg, Se, Fe, Ca, Mg) исследована методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Полученные концентрации сравнивались с референтными значениями (при наличии) или со средними концентрациями, при которых обнаружены минимальные нарушения в здоровье детей² [5]. В качестве маркера ответа на интоксикацию свинцом и другими токсическими веществами определялась дельта-аминолевулиновая кислота (Δ -АЛК) спектрофотометрическим методом с реактивом Эрлиха.

Для статистической обработки данных использован пакет Microsoft Excel и программа IBM SPSS Statistics 20. Анализ независимых и связанных выборок проведен с использованием непараметрического метода Манна – Уитни. χ^2 Пирсона использовался для сравнения различий между категориальными переменными. Связь между параметрами считалась значимой при уровне $p < 0,05$. Анализ парных корреляционных связей для переменных проведен с помощью корреляции Пирсона.

Результаты. Анализ клинических диагнозов, по поводу которых наблюдаются дети ДОУ, показал, что у них преобладал аллергический дерматит (91,2 %), у каждого четвертого ребенка диагностирован аллергический ринит. Воспалительные заболевания со стороны бронхолегочной системы выявлены у каждого пятого ребенка, рецидивирующая герпетическая инфекция – в 14,6 % случаев, бронхиальная астма – 12,4 %. Медицинские данные в пользу гастроинтестинального синдрома отсутствовали, таким образом, у детей преобладал кожный и респираторный фенотип аллергии [13, 14].

По данным из медицинских карт на 1 ребенка в среднем приходилось 2,1 диагноза (максимально – 5), при этом 87 из 89 детей имели пищевую непереносимость (от 1 до 29 продуктов), в основном яйца – у 68,9 % детей, молочных продуктов – у 57,5 %, хлеба – у 66,0 %, картофеля – у 39,8 %, рыбы – у 28,2 %. Кроме пищевой непереносимости имела реакция на шерсть животных, пыльцу и плесень – половина детей, а на домашнюю пыль реагировал почти каждый пятый (см. табл. 1).

Одна треть детей (32,6 %) имела сенсibilизацию к двум аллергенам, а 6,7 % – к четырем.

Уровень IgE у детей варьировал от 0,67 до 1295 МЕ/мл и в среднем был 288,3 МЕ/мл, что выше референсных значений в 5,8 раза. Процент детей с повышенным уровнем IgE составил 63,4 %. Из 18 детей, проживающих в «условно грязных» зонах, 15 человек, или 83 %, имели повышенные уровни IgE (средний уровень составил 368,0 МЕ/мл), в группе детей, проживающих в «условно чистых» зонах, средний уровень IgE составил 273,5 МЕ/мл и был повышен у 57 % детей.

Для оценки фенотипических проявлений пищевой непереносимости родителям было предложено

¹ Основы здоровья детей и подростков: руководство для врачей. Часть I. Комплексная оценка здоровья детей и подростков Екатеринбург: УГМУ, 2017. 126 с.

² Плотникова И.А. Комплексный подход к оценке состояния здоровья и эффективности реабилитационных мероприятий у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды: дис. ... канд. мед. наук. На правах рукописи. – Екатеринбург, 2011. <https://www.disscat.com/content/kompleksnyi-podkhod-k-otsenke-sostoyaniya-zdorovya-i-effektivnosti-reabilitatsionnykh-meropriyatiy>

Таблица 1. Доля детей с аллергией на непищевые факторы, %
Table 1. The proportion of children suffering from non-food allergies, %

Аллергены / Allergens	Доля детей с аллергией на непищевые факторы, % / The proportion of children suffering from non-food allergies	
	по данным врача / according to the pediatrician	по данным анкетирования родителей / according to the parent survey
Шерсть животных / Pets	58,4	31,2
Пыльцевая аллергия / Pollen	52,8	21,5
Плесень / Mold	49,4	14,0
Домашняя пыль / House dust	23,6	30,1

отметить, какие симптомы появляются у детей, если в рационе питания присутствуют продукты, вызывающие аллергическую реакцию. Чаще всего родители наблюдали сухость и высыпания на коже (в 50,5 и 33,3 % наблюдений соответственно), кожный зуд – у 29 %. Со стороны слизистых глаз и рта симптомы проявлялись редко.

По данным внешнего осмотра у 47,2 % детей наблюдались кожные проявления (сухость, высыпания), в основном локализованные. Симптомы со стороны верхних/нижних дыхательных путей (ринит, фарингит, кашель) выявлены у 18,0 % детей. Жалобы на вздутие живота были всего у 14,6 % детей. Бледность кожных покровов отмечена у 19,1 % детей, а периорбитальный цианоз – у 15,7 %. Таким образом по результатам дополнительного осмотра педиатром у детей преобладал кожный фенотип аллергии.

По результатам опроса родителей выявлено, что более половины (57,3 %) детей болеют ежеквартально, у каждого третьего ребенка (24,7 %) наблюдаются симптомы эмоциональных нарушений (плаксивость, ранимость), у каждого десятого ребенка – тревожность, рассеянность, агрессивность, плохое настроение, а также нарушение сна, что требует дополнительных обследований и наблюдения у невролога [15].

Оценка наследственной предрасположенности к аллергии показала, что хотя бы один из родителей имел положительный аллергостатус в 83,1 %

семей. Кожные проявления присутствовали у 62,9 % родителей, реакция со стороны лор-органов и легочной системы – у 57,3 %, в т. ч. бронхиальная астма – у 20,2 %, пищевая непереносимость – у 53,9 % родителей.

Результаты оценки экспозиции к металлам у обследованных детей свидетельствуют, что концентрация свинца в крови превышает средние по региону значения, при которых отклонения в состоянии здоровья детей минимальны на 23,6 %, максимальный уровень достигал 122 мкг/дл, а значение кадмия было превышено в 2,4 раза (табл. 2).

Содержание металлов-аллергенов – никеля, кобальта – превысило минимальные значения в 5,2 и в 10 раз соответственно. Медиана содержания металлов в крови у детей из «условно грязной» зоны была выше, чем в «условно чистых», по цинку на 9,2 %, марганцу на 9,8 %, свинцу на 150,0 %, кобальту на 166,7 %, никелю на 177 %, однако из-за неравномерного распределения групп достоверность различий между группами не выявлена ($p > 0,5$).

Средняя концентрация свинца в моче у детей составляла 0,036 мг/дм³, что превышало фоновые значения Свердловской области в 6 раз, кадмия – в 3,3 раза. Свинец в моче был обнаружен у 68,5 % детей, кадмий – у 10,1 %, массовая концентрация цинка не соответствовала референсным значениям у 10,1 %. Результаты исследования по содержанию металлов в моче у детей представлены в табл. 3.

Таблица 2. Концентрация металлов в крови у детей г. Нижнего Тагила, 2021 год
Table 2. Mean blood levels of metals in children of Nizhny Tagil in the year 2021

Металлы в крови / Metals in blood	Условно безопасный уровень*, мкг/дл / Presumably safe level, µg/dL	Среднее содержание, мкг/дл / Mean level, mg/dm ³ $M \pm m$
Кадмий / Cadmium	0,023–0,046	0,11 ± 0,10
Кобальт / Cobalt	0,05–0,25	0,50 ± 0,30
Никель / Nickel	0,14–0,42	0,73 ± 0,20
Свинец / Lead	2,04–2,71	3,35 ± 1,40
Марганец / Manganese	0,70–1,50	1,37 ± 0,30
Цинк / Zinc	362,13–415,02	314,70 ± 17,20
Селен / Selenium	7,50–20,00	14,20 ± 0,80
Медь / Copper	85,65–105,03	69,20 ± 3,40
Хром / Chromium	0,81–1,99	0,86 ± 0,20
Алюминий / Aluminum	< 150,00	64,1 ± 14,10
Мышьяк / Arsenic	1,12–1,36	0,39 ± 0,10
Ртуть / Mercury	< 1,00	0,16 ± 0,10
Ванадий / Vanadium	0,0015–0,100	0,01 ± 0,00

Примечание: * – средняя концентрация металла в крови, при которой отклонения в состоянии здоровья детей минимальны³.

Notes: *p – the blood level of a metal, at which deviations in the health status of children are minimal.

³ Плотникова И.А. Комплексный подход к оценке состояния здоровья и эффективности реабилитационных мероприятий у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды: дис. ... канд. мед. наук. На правах рукописи. – Екатеринбург, 2011. <https://www.disscat.com/content/kompleksnyi-podkhod-k-otsenke-sostoyaniya-zdorovya-i-effektivnosti-reabilitatsionnykh-meropriyatiy>

Таблица 3. Среднее содержание металлов в моче у детей г. Нижнего Тагила

Table 3. Mean urinary levels of heavy metals in children of Nizhny Tagil

Металлы в моче / Metals in urine	Фоновый уровень, мг/дм ³ / Background level, mg/dm ³	Среднее содержание, мг/дм ³ / Mean level, mg/dm ³ <i>M ± m</i>
Цинк / Zinc	0,2–1 (референсные значения / reference values)	0,446 ± 0,020
Марганец / Manganese	0,00382	0,00191 ± 0,00010
Свинец / Lead	0,00600	0,03612 ± 0,00500
Кадмий / Cadmium	0,00004	0,00013 ± 0,00002

Концентрация свинца в моче выше фоновых по Свердловской области обнаружена у 24,7 % детей, никеля – у 23,6 %, кадмия – у 22,5 %, кобальта – у 21,3 %.

Маркер свинцовой интоксикации Δ -АЛК в моче был повышен у 7,9 % (на 2,3–67,4 % от нормы) детей, что также свидетельствует о ксеногенной интоксикации. Предполагается, что ингибирование дельта дегидратации аминолевулиновой кислоты начинается при таких низких значениях свинца в крови, как 5 мкг/дл. При более высоких концентрациях свинца в крови (16 мкг/дл) ингибирование фермента достигает 50 %, и 90 % инактивации достигается при концентрации Pb 55 мкг/дл. В результате накопления дельта-аминолевулиновой кислоты в плазме она выделяется с мочой. Поскольку этот фермент в норме присутствует в больших количествах, ингибирование его активности может проходить незамеченными [16].

В зависимости от структуры патологии и уровня тяжелых металлов в крови по отношению к норме либо в моче по отношению к фоновым концентрациям, степень воздействия тяжелых металлов на организм оценивалась у детей в соответствии с классификацией Ю.Е. Вельтищева⁴. Синдром хронической ксеногенной интоксикации установлен в 57,3 % случаев, синдром сенсбилизации к низким дозам химических агентов – у 41,6 % детей.

Оценка морфофункционального статуса по данным ростовесовых характеристик показала, что 66,7 % детей имеют нормальное соотношение массы и роста. Дефицит массы имел почти каждый четвертый ребенок, в т. ч. выраженный дефицит – 5,7 %. Повышенную массу – каждый десятый, избыточная масса тела наблюдалась редко (в 1,1 % наблюдений). Данные корреляционного анализа свидетельствуют о сильной обратной связи концентрации кадмия в крови с массой тела ребенка ($r = -0,91$; $p < 0,05$). В более ранних отечественных и китайских научных исследованиях была показана отрицательная корреляция свинца с ростом и весом у детей [17, 18].

Обсуждение. Как отмечается в литературных источниках, большинство тяжелых металлов являются высокотоксичными и последствия влияния тяжелых металлов для здоровья детей являются более серьезными по сравнению со взрослыми. Вредные последствия тяжелых металлов для здоровья детей включают умственную отсталость, нейрокогнитивные расстройства, поведенческие расстройства, респираторные проблемы, рак и сердечно-сосудистые заболевания [19]. Однако в литературе недостаточно отражено влияние

тяжелых металлов на развитие атопических заболеваний. Наши результаты подтверждают многочисленные литературные данные о влиянии тяжелых металлов на развитие астмы, экземы и пищевой аллергии у детей [20]. Вероятно, в результате постоянного воздействия (от поколения к поколению) неблагоприятных факторов окружающей среды на жителей г. Нижнего Тагила в их организме может изменяться и эпигеном, который способен привести к трансгенерационному наследованию экологически измененных фенотипов и заболеваний [3]. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что воздействие окружающей среды в раннем возрасте играет ключевую роль в активации или замалчивании генов путем изменения метилирования ДНК, изменяя экспрессию генов и определяя фенотип и восприимчивость к заболеванию. Есть доказательства того, что ряд ранних воздействий окружающей среды связан с повышенным риском аллергических заболеваний. Несколько новых исследований показывают, что внутриутробное микробное и диетическое воздействие может модифицировать экспрессию генов и склонность к аллергическим заболеваниям посредством эпигенетической модификации [9].

По данным литературных источников, высокая распространенность бронхиальной астмы и атопического дерматита отмечается в наиболее урбанизированных, промышленных территориях России, в том числе в Уральском федеральном округе, а низкий уровень – в Южном, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Наибольшая корреляция частоты аллергической патологии была с уровнем загрязнения воздуха у больных бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и атопическим дерматитом. Загрязненность воды была ассоциирована с частотой атопического дерматита и в меньшей степени – с частотой бронхиальной астмы [21].

По литературным данным, атопический дерматит (АД) является распространенным заболеванием, поражающим как детей, так и взрослых, и развивается из сложного взаимодействия между экологическими, генетическими, иммунологическими и биохимическими факторами. АД может проявляться с различными клиническими фенотипами. Классически АД делят на внутреннюю и внешнюю форму, которые клинически идентичны, но первая не имеет высокого уровня специфического IgE и не связана с дыхательной атопией [22]. Внешне АД проявляется аллергией на белок и пищевую аллергию, но внутренняя АД свидетельствует об аллергии на металлы, возможно, в связи с недостаточностью супрабина.

⁴ Румянцев, А.Г. Клиническая иммуногематология / А.Г. Румянцев // Иммунология и иммунопатология детского возраста. М., 1996. С. 281–317.

Внешний атопический дерматит является основным подтипом с нарушением кожного барьера (высокая частота мутаций филаггрина) [22].

В настоящей публикации мы хотели обозначить роль трансгенерационного наследования экологически измененных фенотипов и в дальнейшем развить гипотезу о возможной связи установленного фенотипа заболеваний (бронхиальной астмы, атопического дерматита) у детей, проживающих в г. Нижнем Тагиле, с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, в том числе кобальтом, никелем, хромом, и возможным наследованием признаков от родителей, проживающих в городе с рождения. Для обоснования данного предположения необходимы дальнейшие эпидемиологические исследования.

Заключение. Исследования, проведенные в группе детей, страдающих заболеваниями аллергической природы, проживающих в экологически неблагоприятном городе, указывают на возможное участие тяжелых металлов в формировании эпигенетически обусловленных фенотипических проявлений данной патологии, а именно: в нарушении иммунного статуса, развитии атопического дерматита, пищевой непереносимости и дефицита массы тела, которые могут привести к трансгенерационному наследованию. Трансгенерационное наследование фенотипических признаков подлечит дальнейшему изучению, для которого мы планируем включить контрольную группу детей и взрослых, проживающих в благоприятных условиях окружающей среды, а также расширить спектр молекулярно-генетических исследований, маркеров эпигенетических изменений иммунной системы (метилирование промотора гена IFN- γ), полиморфизма генов.

Список литературы

1. Толкунова К.М., Могушая Е.В., Ротарь О.П. Трансгенерационное наследование: современные подходы к поиску причин заболеваний // Артериальная гипертензия. 2021. Т. 27. № 2. С. 122–132. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-2-122-132
2. Skinner MK. Environmental epigenetics and a unified theory of the molecular aspects of evolution: A neo-Lamarckian concept that facilitates neo-Darwinian evolution. *Genome Biol Evol.* 2015;7(5):1296-1302. doi: 10.1093/gbe/evv073
3. Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of phenotype and disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;354(1-2):3-8. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.004
4. Малых О.Л. Применение биомониторинга в системе социально-гигиенического мониторинга для оценки токсической нагрузки населения Свердловской области // Уральский медицинский журнал. 2008. № 8 (48). С. 88–93.
5. Ваняева Е.П., Малых О.Л., Ярушин С.В. Биологический мониторинг как этап системы медико-профилактических мероприятий по управлению химическим риском для здоровья населения в Свердловской области // Медицина труда и промышленная экология. 2014. № 6. С. 1–4.
6. Сабиров Ж.Б. Пути возникновения структурных мутаций при химической природе мутагенеза // Гигиена труда и медицинская экология. 2015. № 2 (47). С. 26–31.
7. Wang J, Yin J, Hong X, Liu R. Exposure to heavy metals and allergic outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(11):4615-4631. doi: 10.1007/s12011-021-03070-w
8. Zahedi A, Hassanvand MS, Jaafarzadeh N, Ghadiri A, Shamsipour M, Dehcheshmeh MG. Effect of ambient

- air PM2.5-bound heavy metals on blood metal(loid)s and children's asthma and allergy pro-inflammatory (IgE, IL-4 and IL-13) biomarkers. *J Trace Elem Med Biol.* 2021;68:126826. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126826
9. Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy.* 2010;65(1):7-15. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02186.x
10. Гурвич В.Б., Козловских Д.Н., Власов И.А. и др. Методические подходы к оптимизации программ мониторинга загрязнения атмосферного воздуха в рамках реализации федерального проекта «Чистый воздух» (на примере города Нижнего Тагила) // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 9 (330). С. 38–47. doi: 10.35627/2219-5238/2020-330-9-38-47
11. Сальникова Е.В. Экологические проблемы и их влияние на здоровье населения (обзор) // Микроэлементы в медицине. 2016. Т. 17. № 3. С. 14–18. doi: 10.19112/2413-6174-2016-17-3-14-18
12. Pugliarello S, Cozzi A, Gisoni P, Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(1):12-20. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07508.x
13. Arts JHE, Mommers C, de Heer C. Dose-response relationships and threshold levels in skin and respiratory allergy. *Crit Rev Toxicol.* 2006;36(3):219-251. doi: 10.1080/10408440500534149
14. Olbrich CL, Bivas-Benita M, Xenakis JJ, et al. Remote allergen exposure elicits eosinophil infiltration into allergen nonexposed mucosal organs and primes for allergic inflammation. *Mucosal Immunol.* 2020;13(5):777-787. doi: 10.1038/s41385-020-0310-x
15. Chia SE, Chia HP, Ong CN, Jeyaratnam J. Cumulative blood lead levels and neurobehavioral test performance. *Neurotoxicology.* 1997;18(3):793-803.
16. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzannakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit.* 2005;11(10):RA329-336.
17. Мажаева Т.В. Влияние питания на уровень физического развития дошкольников в условиях неблагоприятного воздействия окружающей среды // Уральский медицинский журнал. 2011. № 2. С. 53–56.
18. Zeng X, Xu X, Boezen HM, Huo X. Children with health impairments by heavy metals in an e-waste recycling area. *Chemosphere.* 2016;148:408-415. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.10.078
19. Al Osman M, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *Biomaterials.* 2019;32(4):563-573. doi: 10.1007/s10534-019-00193-5
20. Pesce G, Sesé L, Calciano L, et al. Foetal exposure to heavy metals and risk of atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(2):242-250. doi: 10.1111/pai.13397
21. Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н., Модестов А.А. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 1 (91). С. 63–67.
22. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022;71(1):14-24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003

References

1. Tolkunova KM, Moguchaia EV, Rotar OP. Transgenerational inheritance: Understanding the etiology of a disease. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2021;27(2):122-132. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-2-122-132
2. Skinner MK. Environmental epigenetics and a unified theory of the molecular aspects of evolution: A neo-Lamarckian concept that facilitates neo-Darwinian evolution. *Genome Biol Evol.* 2015;7(5):1296-1302. doi: 10.1093/gbe/evv073
3. Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of phenotype and disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;354(1-2):3-8. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.004
4. Malykh OL. [Application of biomonitoring in the system of public health monitoring to assess the toxic

- burden of the population in the Sverdlovsk Region.] *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2008;(8(48)):88-93. (In Russ.)
- Vaniaeva EP, Malykh OL, Yarushin SV. Biologic monitoring as a stage in medical and prophylactic measures system managing chemical risks for public health in Sverdlovsk Region. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2014;(6):1-4. (In Russ.)
 - Sabirov ZhB. [Pathways for appearance of structural mutations under the chemical nature of mutagenesis.] *Gigiena Truda i Meditsinskaya Ekologiya*. 2015;(2(47)):26-31. (In Russ.)
 - Wang J, Yin J, Hong X, Liu R. Exposure to heavy metals and allergic outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(11):4615-4631. doi: 10.1007/s12011-021-03070-w
 - Zahedi A, Hassanvand MS, Jaafarzadeh N, Ghadiri A, Shamsipour M, Dehcheshmeh MG. Effect of ambient air PM2.5-bound heavy metals on blood metal(loid)s and children's asthma and allergy pro-inflammatory (IgE, IL-4 and IL-13) biomarkers. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;68:126826. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126826
 - Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy*. 2010;65(1):7-15. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02186.x
 - Gurvich VB, Kozlovskikh DN, Vlasov IA, et al. Methodological approaches to optimizing ambient air quality monitoring programs within the framework of the Federal Clean Air Project (on the example of Nizhny Tagil). *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020;(9(330)):38-47. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2020-330-9-38-47
 - Salnikova EV. Environmental problems and their influence on public health (review). *Mikroelementy v Meditsine*. 2016;17(3):14-18. (In Russ.) doi: 10.19112/2413-6174-2016-17-3-14-18
 - Pugliarello S, Cozzi A, Gisoni P, Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(1):12-20. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07508.x
 - Arts JHE, Mommers C, de Heer C. Dose-response relationships and threshold levels in skin and respiratory allergy. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36(3):219-251. doi: 10.1080/10408440500534149
 - Olbrich CL, Bivas-Benita M, Xenakis JJ, et al. Remote allergen exposure elicits eosinophil infiltration into allergen nonexposed mucosal organs and primes for allergic inflammation. *Mucosal Immunol*. 2020;13(5):777-787. doi: 10.1038/s41385-020-0310-x
 - Chia SE, Chia HP, Ong CN, Jeyaratnam J. Cumulative blood lead levels and neurobehavioral test performance. *Neurotoxicology*. 1997;18(3):793-803.
 - Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit*. 2005;11(10):RA329-336.
 - Mazhayeva TV. Effects of nutrition on physical development of preschool children exposed to adverse environmental factors. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;(2(80)):53-56. (In Russ.)
 - Zeng X, Xu X, Boezen HM, Huo X. Children with health impairments by heavy metals in an e-waste recycling area. *Chemosphere*. 2016;148:408-415. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.10.078
 - Al Osman M, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *Biomaterials*. 2019;32(4):563-573. doi: 10.1007/s10534-019-00193-5
 - Pesce G, Sesé L, Calciano L, et al. Foetal exposure to heavy metals and risk of atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(2):242-250. doi: 10.1111/pai.13397
 - Balabolkin II, Terletskaia RN, Modestov AA. Allergic child morbidity in actual ecological conditions. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2015;(1(91)):63-67. (In Russ.)
 - Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022;71(1):14-24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003

