



На правах рукописи

КРИВЦОВ

Александр Владимирович

**ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОГО
ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ТЕХНОГЕННОЙ
ГАПТЕННОЙ НАГРУЗКИ**

14.00.36 – аллергология и иммунология

22 ОКТ 2009

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск - 2009

Работа выполнена в отделе аллергологии и иммунологии Государственного учреждения здравоохранения “Пермский краевой научно-исследовательский клинический институт детской экопатологии”.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Олег Владимирович Долгих

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Светлана Николаевна Теплова

доктор медицинских наук

Андрей Владимирович Шабалдин

Ведущая организация: Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН

Защита состоится “___” _____ 2009 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.117.03 при ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан “___” “_____” 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Телешева Л.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время, в мире отмечается рост заболеваемости инфекциями, вызванными вирусами семейства Herpesviridae у людей, а показатель серопозитивности к вирусу простого герпеса у детей 7-12 лет в Пермском регионе составляет 76 % (Львова И.И., 2003). Течение и исход герпетической инфекции, а также эффективность её лечения во многом зависят от состояния иммунной системы организма (Долгушин И.И., 2007).

В лимфоцитах периферической крови вирус простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирус (ЦМВ) активно реплицируют (Teute H.K. et al., 1983; Braun R.W. et al., 1984), перестраивая их ферментные системы (Бурая Т.Л. с соавт., 1991; Терёхина Н.А. с соавт., 1992, 1998; Richards C.M. et al., 1998; Verjans G.M. et al., 1998). От того, состоится или нет презентация антигена иммунокомпетентным клеткам, зависит и степень специфической антительной защиты, на которую, в свою очередь, оказывает влияние многокомпонентная химическая нагрузка (Фрейдлин И.С., 2000).

Иммунологическая патология в условиях воздействия негативных техногенных факторов выявляется более чем у 60 % населения (Бастрон А.С., Зурочка А.В., 2005). Наиболее чувствительным к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды является детское население, что проявляется на протяжении всего периода роста, это обусловлено их анатомо-физиологическими особенностями, к которым, прежде всего, относятся незрелость системного и местного иммунитета (Каганов С.Ю., 1996; Вельтицев Ю.Е., 1996; Зайцева Н.В., 1997; Черешнев В.А., 2002).

В условиях высокой загрязненности атмосферного воздуха, экологически обусловленные изменения здоровья чаще всего реализуются в виде иммунных нарушений, модифицирующих механизмы реагирования на инфекционные агенты. Возникающая недостаточность цитокиновой стимуляции (как результат дефицита Т-хелперов), проявляется дефицитом антителообразования, в том числе, приводит к снижению продукции не только общих, но и специфических антител, прежде всего IgG (Долгих В.Т., 2007). Дефицит содержания IgG ведет к снижению резистентности организма к вирусным инфекциям (Баринский И.Ф., 1990; Мигунов А.И., 2007) и является критерием адекватности противoinфекционного иммунитета (Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., 2001).

В настоящее время диагностическое обеспечение клинико-лабораторной оценки противовирусного иммунитета в большинстве случаев ограничивается определением только уровня специфических антител, который, как известно, не всегда адекватен клинической картине процесса и не отражает всех особенностей иммунного и биохимического гомеостаза.

Не изучены механизмы формирования противогерпетического иммунитета у детей в условиях воздействия техногенных химических факторов.

Цель исследования - изучение особенностей противогерпетического иммунитета у детей в условиях техногенной контаминации биосред.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности формирования иммунного ответа у детей с учетом техногенной контаминантной нагрузки.

2. Дать оценку состоянию специфического противовирусного иммунитета по содержанию иммуноглобулина G против вирусов простого герпеса и цитомегаловируса у детей с различной степенью и спектром контаминантной нагрузки.

3. Установить наличие и характер зависимости показателей противовирусной защиты от состояния микрокомпонентного гомеостаза.

4. Дать оценку состоянию метаболизма в клетках крови и биологических средах на экспериментальных герпетических моделях.

5. Обосновать систему диагностических тестов для оптимизации изучения противоифекционного иммунитета в условиях воздействия контаминантной нагрузки.

Научная новизна исследования

Установлены особенности продукции специфических иммуноглобулинов у детей к ЦМВ и ВПГ в условиях контаминации в биосредах малых концентраций химических веществ (свинец, марганец, медь, хром, никель, цинк, формальдегид, метанол).

Экспериментально доказаны нарушения лигандсвязывающей функции липидов в мембранах лимфоцитов и неферментативного звена антиоксидантной защиты при герпетической инфекции (АТФаза, щелочная фосфатаза, холестерин, фосфолипиды, α -токоферол).

Научно обоснована и разработана система диагностических критериев оценки влияния токсикантов на противогерпетический иммунитет, доказывающая роль химических веществ в развитии иммунных нарушений.

Практическая ценность работы заключается в разработке и внедрении в практику государственной системы здравоохранения и социальной защиты методических подходов к изучению специфической иммунной защиты от герпетической инфекции в условиях контаминации химических соединений и осуществлению диагностических мероприятий в отношении детского населения индустриальных районов, что позволяет проводить мониторинг состояния противоифекционного иммунитета детей в условиях экологического неблагополучия.

Внедрение в практику

Результаты исследований внедрены в учебную и научную работу кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера» Росздрава. Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе кафедрой микробиологии и вирусологии ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Росздрава. Разработанная система специфической диагностики используется ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» при осуществлении диагностических исследований.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийских форумах с международным участием (Санкт-Петербург, 2006, 2007, 2008, 2009), научно-практических конференциях (Пермь, 2005, 2008; Екатеринбург 2006), научных сессиях Пермской государственной медицинской академии (1997, 1998, 1999), конференциях молодых ученых Пермской государственной медицинской академии (1997, 1998), конференциях биохимиков Урала и Западной Сибири «Актуальные вопросы прикладной биохимии и биотехнологии» (Уфа, 1998; Челябинск, 1999), конференциях иммунологов Урала «Актуальные вопросы фундаментальной, клинической иммунологии и аллергологии» (Уфа, 2005; Архангельск, 2009), на заседании научного совета Пермского краевого научно-исследовательского клинического института детской экопатологии (2008, 2009).

Публикации

Основные положения диссертации опубликованы в 36 печатных работах.

Положения, выносимые на защиту

1. Контаминация низкомолекулярными гаптенами определяет особенности состояния иммунной системы у детей и модифицирует специфический иммунный ответ к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу.
2. Формирование противогерпетического иммунитета при индуцированной герпетической инфекции сопровождается ранними мембранно-клеточными сдвигами (активация перекисного окисления липидов, угнетение антиоксидантной защиты, нарушение липидного обмена, индукция или снижение ферментативной активности).
3. Система иммунологических и биохимических тестов (маркеры специфического и неспецифического иммунитета, показатели свободно-радикального окисления липидов, концентрации виновных гаптен), отражающая особенности иммунных нарушений, является адекватной и специфичной в условиях одновременной контаминации герпесвирусами и токсикантами-гаптенами.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 190 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 159 отечественных и 202 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

При выполнении работы использованы иммунологические, биохимические, химико-аналитические, статистические методы. Исследования проведены у детей, проживающих на различных территориях Пермского края, а также у больных герпетическим кератитом, и в эксперименте на кроликах и крысах.

Объектом исследования служили биосреды (кровь) 250 детей, из них 122 мальчика и 128 девочек (средний возраст 11,5 лет). Дети были распределены на две группы по уровню контаминации биосред: основную группу (168 человек), составили дети с повышенной контаминацией биосред; группу сравнения (82 человека), составили дети с содержанием контаминантов на уровне фоновых показателей, установленных для региона. Исследована сыворотка, клетки крови и слеза 31 больного герпетическим кератитом. Контролем служила слеза и кровь 89 практически здоровых доноров. Также объектами исследования являлась кровь 6 кроликов и 10 крыс с экспериментальным герпетическим кератитом. Контролем служила кровь интактных животных - 17 кроликов и 20 крыс.

Иммуноглобулины А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini G. (Чучалин А.Г., 1985) с использованием стандартных наборов антисывороток МНИИВС им. И.И. Мечникова. Оценка функции фагоцитирующих лейкоцитов периферической крови осуществлялась методом, базирующимся на использовании в качестве объектов фагоцитоза диагностикумов на основе формализированных эритроцитов барана (Каплин В.Н., 1992). В работе использовались следующие иммунологические методы: определение количества Т- и В-клеток, субпопуляций Т-лимфоцитов, естественных киллеров, маркера апоптоза иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител и биотин-стрептавидиновой визуализирующей системы реагентов фирмы ДАКО (Дания). Постановка методик и оценка результатов клеточного иммунофенотипирования осуществлялась иммуноцитохимическим методом, основанным на использовании высокой аффинности авидина по отношению к биотину (Козаченко Н.В., 2001).

Специфические иммуноглобулины (Ig G к ВПГ-1,2, Ig G к ЦМВ) и

маркеры клеточной регуляции (ИЛ-4, ИНФ γ) у детей определяли методом ИФА (тест-системы фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск; ООО «Цитокин» г. Санкт-Петербург) на анализаторе «Е1_x808IU».

Таблица 1.

Направления, объекты, материалы и объем исследований

| Направление исследований | Объекты и материалы исследований | Объем исследований (ед. инф. *) |
|--|--|---------------------------------|
| Химико-аналитическое обследование детей | Химико-аналитическое исследование содержания химических веществ в биологических средах (кровь) у детей - всего 12 веществ - металлы (свинец, никель, хром, медь, цинк, марганец, магний) и органические соединения (формальдегид, фториды, бензол, метанол, фенол) | 7490 |
| Оценка функционального состояния иммунной системы | Определение показателей фагоцитоза, сывороточных иммуноглобулинов, специфических антител к ВПГ и ЦМВ, CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD20 ⁺ , CD16 ⁺ , CD95 ⁺ , ИЛ-4, ИНФ γ | 4750 |
| Изучение метаболизма клеток крови при герпетическом кератите | Определение показателей состояния мембран клеток (липиды, ферменты), изучение состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма – всего 20 показателей | 1000 |
| Изучение в эксперименте цитопатогенного действия вируса простого герпеса | Воспроизведение экспериментальной модели офтальмогерпеса у кроликов и крыс | 750 |
| Статистический анализ | Корреляционные зависимости «гаптен – специфический иммунный ответ» | 58 |

Примечание. * Единица информации – минимальное количество информации, подлежащее статистической обработке или математическому анализу.

Исследование биосред на содержание металлов выполнено в соответствии с методическими указаниями МУК 44.763-99-4.1.799-99 МЗ России методом прямого определения на атомно-абсорбционном спектрофотометре фирмы Perkin Elmer 3110 с применением в качестве окислителя ацетилено-воздушной смеси с детектированием в режиме пламенной атомизации и государственных стандартных образцов растворов исследуемых металлов. Определение органических соединений (бензол, метиловый спирт, формальдегид, фенол и др.) выполнялось в соответствии с методическими указаниями «Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах», утвержденными Минздравом России 06.09.99 № 763-99-4.1.779-99, на жидкостном и газовом хроматографах.

Заражение кроликов и крыс ВПГ (штамм ВПГ-1 серотипа VR₃)

проводили после инстилляционной анестезии 1% раствором дикаина, нанося 2 капли вирусодержащей жидкости с титром 4,0 lg ЦПД₅₀/мл на скарифицированную роговлицу. Исследование проводили у кроликов на 2 и 5, а у крыс на 2, 5 и 14 день после заражения. При нанесении на скарифицированную роговлицу кролика ВПГ вызывал тяжелые кератиты с повреждением стромы. Слезотечение стимулировали поднесенным к носу комочком ваты, смоченным 10 % раствором нашатырного спирта. Глазной пипеткой собирали слезу с наружной поверхности нижнего века по методу Терёхиной Н.А. с соавт. (1998).

Для изучения состояния антиоксидантной защиты организма проводилось определение активности антиоксидантного фермента аденозинтрифосфатазы по методу Taylor С.В. (1962), содержание α -токоферола определяли по методу Рудаковой-Шилиной Н.К. (1982), антиоксидантной активности, содержание малонового диальдегида в плазме (Орехович В.Н., 1997).

Для изучения липидного обмена определяли содержание общих липидов и триглицеридов по методу Chromy V. (1975, холестерина по методу Иса С. (1962), Нотакова М. (1974), фосфолипидов по методу Takeyama M. (1977). Определение активности кислой фосфатазы проводили по методу Hudson P.B. (1947), щелочной фосфатазы по методу Bessey O. (1946).

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики с расчетом средней арифметической и её стандартной ошибки. Достоверность различий оценивали с помощью критерия t Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $p \leq 0,05$. Проведен корреляционный анализ (система парных линейных математических моделей) зависимостей «гаптен – специфический иммунный ответ».

Результаты исследования и их обсуждение

Состояние иммунной системы детей в условиях воздействия низкомолекулярных химических соединений

Установлены особенности модифицирующего влияния различной по составу гаптенной нагрузки (содержание в крови тяжелых металлов и органических контаминантов) на состояние иммунитета: дефицит абсолютного и относительного числа CD3 и CD4 позитивных лимфоцитов, относительного содержания цитотоксических лимфоцитов (CD8+лимфоцитов) и естественных киллеров (CD16+лимфоцитов), увеличение относительного количества CD20+ лимфоцитов, повышение ИЛ-4, снижение γ -интерферона (рис. 1).

Постоянное проживание в условиях антропогенной химической нагрузки в течение 7-11 лет обуславливает появление компенсаторных изменений со стороны иммунитета, отражающих динамику иммунологической адаптации по сравнению с 4-6-летней экспозицией, что

указывает на развитие возрастных особенностей иммунодефицитных состояний и характеризует их стадийность и зависимость от «стажа» проживания в условиях «измененной экологии» (табл. 2).

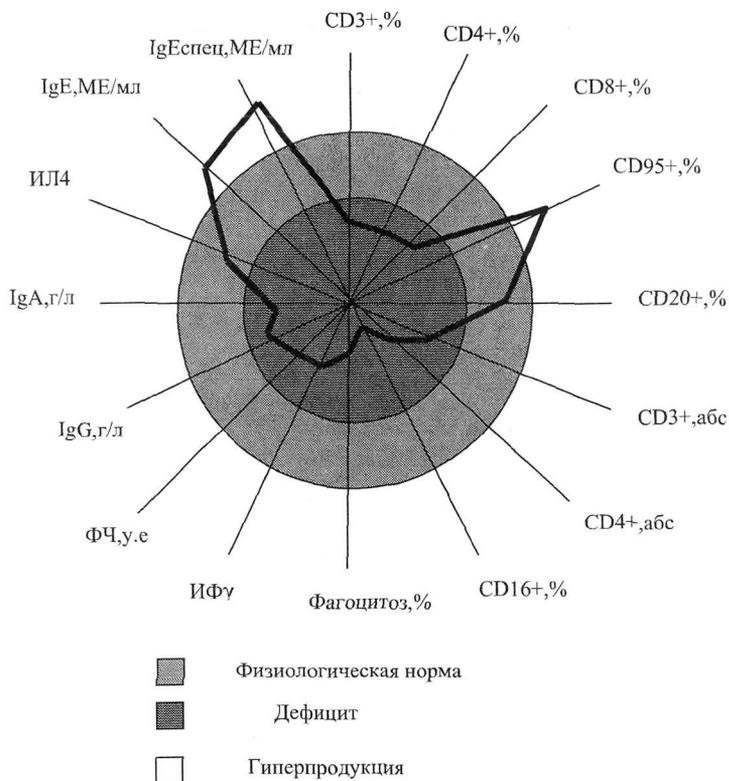


Рисунок 1. Иммунологический профиль детей с повышенной контаминацией биосред

Стадийность компенсаторных изменений в состоянии иммунологической адаптации находит отражение в возрастании содержания естественных киллеров. Увеличивается содержание *CD16* позитивных лимфоцитов в крови детей 7-11 лет по сравнению с группой детей 4-6 лет в 1,9 раза. Противоположной динамике подвержены изменения содержания *CD3⁺* и *CD4⁺*. Причем изменения значений *CD4⁺* и *CD95⁺*, были достоверными по отношению к одновозрастной группе

сравнения, в отличие от остальных показателей клеточного иммунитета, изменения которых носили характер тенденции.

Таблица 2.

**Возрастная динамика иммунологических тестов детей
в условиях контаминантной нагрузки**

| Показатель | Дети 4-6 лет | | Дети 7-11 лет | |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Исследуемая группа (n=38) | Контрольная группа (n=25) | Исследуемая группа (n=34) | Контрольная группа (n=25) |
| CD3 ⁺ % | 36,2±9,9 | 54±12,1 | 33,1±8 | 55,2±11,6 |
| CD4 ⁺ % | 18,2±4,5* | 36,4±5,3 | 16,3±5,3* | 38,5±6,6 |
| CD8 ⁺ % | 21,6±3,8 | 18,5±5,9 | 24,2±4,2 | 19,2±4,3 |
| CD16 ⁺ % | 20,4±5,3 | 25,1±6,7 | 38,7±5** | 27,1±6,2 |
| CD20 ⁺ % | 22,3±6,1 | 19,3±5,8 | 25,4±6,2 | 20,2±5,9 |
| CD95 ⁺ % | 41,1±6,5 | 35,7±7,3 | 46,2±4,4* | 31,3±5,1 |
| Ig A, г/л | 1,17±0,12 | 1,21±0,11 | 1,50±0,16*** | 1,20±0,19 |
| Ig M, г/л | 1,30±0,14 | 1,45±0,16 | 1,37±0,13 | 1,44±0,16 |
| Ig G, г/л | 10,72±0,63 | 9,91±0,49 | 9,75±0,61 | 11,56±0,55 |
| Фагоцитоз, % | 45,5±5,4* | 35,2±4,2 | 29,8±4,3** | 33,3±5,9 |
| Абс.фагоцитоз, 10 ⁹ /л | 1,81±0,27 | 1,29±0,25 | 1,53±0,25 | 1,16±0,25 |
| ФЧ | 0,76±0,12 | 0,65±0,09 | 0,58±0,13 | 0,60±0,12 |
| ФИ | 1,63±0,13 | 1,50±0,15 | 1,46±0,09 | 1,65±0,19 |

Примечание. * p<0,05 в сравнении с контролем;

** p<0,05 в сравнении с младшей возрастной группой

*** - достоверные изменения в сравнении с контрольной и младшей возрастной группами

Со стороны гуморального звена иммунитета и фагоцитоза наблюдаются разнонаправленные изменения: дефицит содержания иммуноглобулинов М и G и гиперпродукция Ig A; низкие значения показателей фагоцитоза. Неполноценный фагоцитоз ведет за собой недостаточную презентацию антигена Т-хелперам, что с одной стороны, снижает стимуляцию цитокинов Th2 (ИЛ-4), с другой, уменьшает экспрессию γ -интерферона Th1, который, в свою очередь, стимулирует образование антител класса IgG.

Зависимость уровней приоритетных регуляторных лимфокинов (γ -интерферон, ИЛ-4) характеризовалась их достоверной обратной взаимосвязью ($r=-0,53$) с высоким уровнем ИЛ-4, что указывает на особенности механизма иммунного ответа характерные для сенсibilизации atopического генеза. Установленное соотношение ИЛ-4/ИНФ- γ равно 0,32 не соответствовало оптимальному – 0,20, что указывает на преимущественный Th2-тип регуляции иммунного ответа, который ведет к нарушению адекватности противовирусного иммунитета.

Клеточное иммунофенотипирование в условиях воздействия низкомолекулярных химических соединений позволило выявить ряд

закономерностей, характеризующих число CD-детерминант в зависимости от уровня токсиканта в биосредах. Патогенетические аспекты формирования вторичного иммунодефицитного состояния под воздействием химической нагрузки анализировались на основании достоверности зависимостей в системе «уровень токсиканта – уровень CD». Изучение взаимосвязи содержания клеточных кластеров дифференцировки и концентрации токсикантов в крови позволило выявить достоверные зависимости в системе «содержание токсикантов в крови – CD фактор».

Результаты анализа зависимости показателей иммунного и микроэлементного гомеостаза выявили синхронность и однонаправленность изменений маркеров клеточных детерминант в условиях воздействия малых концентраций токсикантов, что выражается достоверно повышенными значениями коэффициента корреляции. Так присутствие в крови в установленных концентрациях свинца, марганца и хрома вызывает достоверный дефицит как относительного, так и абсолютного числа Т-лимфоцитов и их хелперной субпопуляции (r от -0,38 до -0,81) (рис. 2).

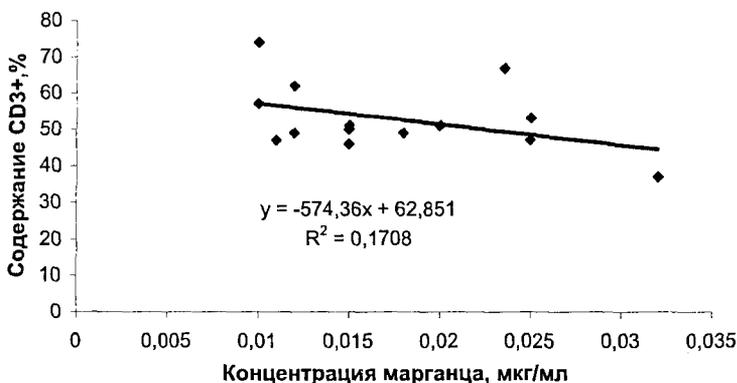


Рисунок 2. Зависимость показателей клеточной дифференцировки ($CD3+$) от концентрации марганца в крови детей ($p < 0,05$)

Аналогичная обратная зависимость характеризует систему «тяжелые металлы – естественные киллеры», причем снижение относительного числа $CD16$ клеток достоверно зависит от повышения концентрации каждого из анализируемых металлов (хром, свинец, марганец) (r от -0,43 до -0,82) (рис. 3).

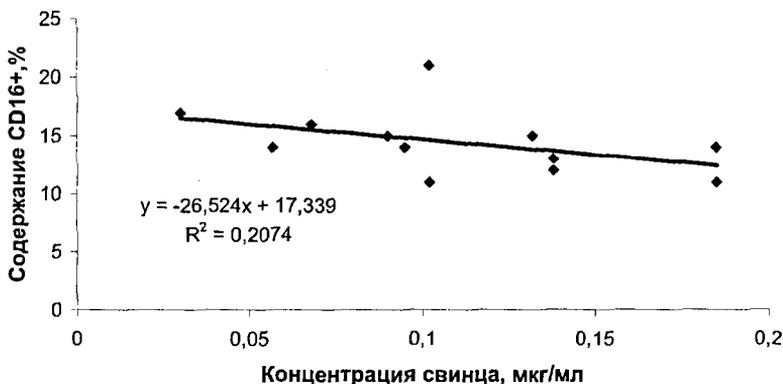


Рисунок 3. Зависимость показателей клеточной дифференцировки (*CD16+*) от концентрации свинца в крови детей ($p < 0,05$)

Зависимость величины клеточных антигенных детерминант от концентрации органических загрязнителей (предельные одноатомные спирты) выявила достоверную закономерность, заключающуюся в их достоверном уменьшении на фоне увеличения концентрации спиртов ($r = 0,39 - 0,64$). Показательно достоверное угнетение метанолом нагрузочного ответа *CD3+* на стимуляцию циклоферон ($r = -0,77$) и глутоксимом ($r = -0,80$) (рис. 4).

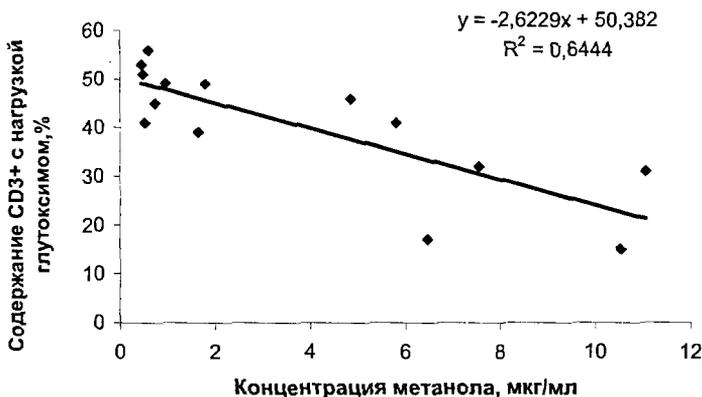


Рисунок 4. Зависимость показателей клеточной дифференцировки (*CD3+*) с нагрузкой глутоксимом от концентрации метанола в крови ($p < 0,05$)

Полученные зависимости дополняют доказательную базу этиопатогенетической роли малых концентраций низкомолекулярных соединений (гаптенов) в формировании вторичной иммунопатологии детского населения.

Таблица 3.

Содержание Ig G в слезной жидкости и сыворотке крови больных герпетическим кератитом

| Показатель | Контроль (n=11) | Герпетический кератит (n=12) | Древовидный кератит (n=6) | Метагерпетический кератоиридоциклит (n=6) |
|----------------------------------|--------------------|------------------------------------|---------------------------------|---|
| Содержание Ig G в сыворотке, г/л | 19,52±3,81 | 17,13±1,43 | 20,09±1,65 | 13,00±0,54 |
| p | | > 0,1 | > 0,1 | < 0,05 |
| Содержание Ig G в слезе, мг/л | 101,82±22,78 | 57,58±7,55 | 37,83±3,95 | 77,33±8,54 |
| p | | < 0,05 | < 0,05 | > 0,1 |

Содержание иммуноглобулина G в слезе снижается у больных герпетическим кератитом, причем наибольшее снижение отмечено в группе больных с древовидным герпетическим кератитом. В сыворотке крови отмечено снижение иммуноглобулина G у больных метагерпетическим кератоиридоциклитом, что возможно и обуславливает более глубокое поражение у этих больных. Связывание Fc конца Ig G с гликопротеином E вируса приводит к снижению содержания Ig G в сыворотке крови и слезе при хроническом течении герпетической инфекции. Кроме того, это связывание способствует распространению вируса от клетки к клетке (Weeks B.S., 1997).

Изучение микрокомпонентного состава биологических жидкостей

Оценка уровня контаминации биосред у детей основной группы позволила установить, что в организме детей регистрируется более широкий спектр и более высокие уровни по большинству компонентов токсикантной нагрузки в отличие от показателей детей группы сравнения и референтных концентраций (табл. 4).

При сопоставлении результатов исследования контаминации биосред детей установлено, что показатели основной группы практически по всем исследованным металлам статистически достоверно превышают показатели группы сравнения. Уровень никеля в крови детей основной группы в 1,91 раза превысил показатель в группе сравнения ($p \leq 0,0001$), марганца – в 3,36 раза ($p \leq 0,00001$), свинца – в 1,96 раза ($p \leq 0,0001$), хрома – в 3,0 раза ($p \leq 0,001$), меди – в 1,56 раза ($p \leq 0,0001$). Необходимо отметить, что уровень меди и цинка у детей основной группы был статистически ниже референтных значений (соответственно в 1,2 и 1,3 раза).

Установлены статистически достоверные различия содержания ряда органических соединений в биосредах детей основной выборки относительно показателей группы сравнения. Уровень содержания в крови метилового спирта в 9,96 раза выше показателя группы сравнения ($p \leq 0,00001$), формальдегида – в 11,25 раза ($p \leq 0,0001$), ацетальдегида в крови – в 4,1 раза ($p \leq 0,0001$), в биосредах детей основной группы идентифицирован бензол при отсутствии его в крови детей группы сравнения ($p \leq 0,005$) (табл. 4).

Таблица 4.

Содержание токсикантов в крови детей, проживающих на территориях Пермского края ($p \leq 0,05$)

| Контаминанты | Основная группа, мг/дм ³ , n=168 | Группа сравнения, мг/дм ³ , n=82 | p |
|--------------|---|---|----------|
| Свинец | 0,194±0,006 | 0,099±0,002 | ≤0,0001 |
| Марганец | 0,037±0,002 | 0,011±0,0005 | ≤0,00001 |
| Никель | 0,315±0,014 | 0,165±0,005 | ≤0,0001 |
| Хром | 0,027±0,001 | 0,009±0,0004 | ≤0,00001 |
| Медь | 1,293±0,046 | 0,830±0,013 | ≤0,001 |
| Цинк | 5,431±0,053 | 4,094±0,082 | ≤0,005 |
| Магний | 39,39±0,71 | 32,01±1,11 | ≤0,01 |
| Бензол | 0,004±0,001 | 0 | ≤0,005 |
| Формальдегид | 0,045±0,004 | 0,004±0,0003 | ≤0,00001 |
| Ацетальдегид | 0,119±0,008 | 0,029±0,002 | ≤0,0001 |
| Метанол | 1,952±0,166 | 0,196±0,021 | ≤0,00001 |

Изучение специфического противинфекционного иммунитета у детского населения Пермского края к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу

Результаты изучения состояния специфического противовирусного иммунитета по критерию содержания специфических иммуноглобулинов к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу у детей в условиях контаминации биосред представлены в табл. 5.

Выявлены достоверно пониженные уровни содержания специфических Ig G к ЦМВ и ВПГ у детей, имеющих высокий уровень контаминации биосред марганцем, никелем и медью по отношению к группе детей с допустимым уровнем контаминации, что можно объяснить сочетанным воздействием вирусной и токсикаптной нагрузки, которая характеризуется мембранотропным действием. В то же время повышенная контаминация органическими соединениями (формальдегид, ацетальдегид, метанол) сопровождается преимущественным угнетением специфического иммунитета к ВПГ-1,2 и ЦМВ ($p \leq 0,05$), прежде всего за счет особенностей воздействия на биологическую мембрану данного вида контаминантной нагрузки (липотропность). Обращает внимание иммунопротекторный

характер влияния цинка и меди на продукцию антител к ЦМВ и ВПГ-1,2 ($p \leq 0,05$).

Таблица 5.

Состояние специфического противовирусного иммунитета по критерию IgG в условиях контаминации биосред

| Контаминанты | Допустимый уровень контаминантов | | | | Высокий уровень контаминантов | | | |
|--------------|----------------------------------|-------|------------|-------|-------------------------------|-------|------------|-------|
| | ВПГ (n=38) | | ЦМВ (n=56) | | ВПГ (n=38) | | ЦМВ (n=56) | |
| | ОП у.е. | % "+" | ОП у.е. | % "+" | ОП у.е. | % "+" | ОП у.е. | % "+" |
| свинец | 2,61±0,15 | 73,7 | 1,57±0,12 | 76,8 | 2,70±0,18 | 75,5 | 1,65±0,15 | 71,7 |
| марганец | 2,78±0,15 | 77,5 | 1,73±0,13 | 79,6 | 2,51±0,17* | 71,1* | 1,71±0,14 | 77,7 |
| никель | 2,68±0,19 | 73,9 | 1,83±0,18 | 74,5 | 2,66±0,43 | 75,0 | 1,69±0,32* | 71,3 |
| хром | 2,57±0,17 | 71,4 | 1,52±0,15 | 70,5 | 2,52±0,22 | 70,7 | 1,57±0,16 | 71,1 |
| медь | 2,70±0,13 | 75,4 | 1,76±0,11 | 78,3 | 2,34±0,25* | 69,0* | 1,75±0,19 | 81,3 |
| цинк | 2,55±0,25 | 75,9 | 1,45±0,18 | 80,9 | 2,54±0,15 | 71,6 | 1,79±0,13* | 87,4* |
| магний | 3,01±0,54 | 75,0 | 2,12±0,44 | 84,6 | 2,59±0,49* | 73,3 | 1,66±0,43* | 80,0 |
| бензол | 2,77±0,13 | 75,3 | 1,78±0,11 | 80,5 | 2,74±0,38 | 78,3 | 1,75±0,34 | 75,0 |
| формальдегид | 2,84±0,34 | 76,7 | 1,75±0,26 | 88,2 | 2,56±0,16* | 72,5* | 1,79±0,13 | 77,2* |
| ацетальдегид | 2,64±0,15 | 71,8 | 1,85±0,13 | 80,5 | 2,46±0,37* | 80,8 | 1,43±0,26* | 72,4* |
| метанол | 2,45±0,19 | 69,6 | 1,72±0,15 | 80,2 | 2,67±0,19 | 77,2 | 1,58±0,16* | 75,8 |

*- достоверные изменения по отношению к допустимому уровню

Зависимости между концентрацией токсикантов в биологических средах и показателями специфического иммунного ответа

Выявленные достоверные зависимости в системе «токсикант-специфический ответ» представлены в табл. 6.

Выявленные зависимости позволяют предположить, что воздействие различных токсикантов на специфический противовирусный иммунитет разнонаправлено. Прослеживается угнетающее воздействие токсикантов органического происхождения (формальдегид, ацетальдегид, метанол) на противогерпетический иммунитет, что нами связывается с воздействием этих ксенобиотиков на мембраны клеток с активацией свободнорадикального окисления и нарушением связей на уровне «Т-хелпер – макрофаг – антиген». Выявлена достоверная зависимость содержания антител к ВПГ-1,2 от концентрации марганца, никеля, хрома, формальдегида и ацетальдегида, и содержания антител к ЦМВ от концентрации марганца, никеля, формальдегида и метанола. Угнетающее воздействие на продукцию специфических иммуноглобулинов вероятно

связано с мембранотропным действием поллютантов, что выражается одновременно в иммуносупрессии и вирусопротективности возможного комбинированного эффекта.

Таблица 6.

Зависимость показателей специфического иммунного ответа у детей от концентрации тяжелых металлов в крови (r) (p<0,05)

| Контаминанты | ВПГ (n=38) | ЦМВ (n=38) |
|--------------|------------|------------|
| свинец | -0,17 | -0,22 |
| марганец | -0,36* | -0,53* |
| никель | -0,63* | -0,43* |
| хром | -0,32* | -0,32 |
| медь | 0,24 | 0,52* |
| цинк | 0,63* | 0,22 |
| магний | -0,24 | -0,35* |
| бензол | -0,25 | -0,23 |
| формальдегид | -0,74* | -0,63* |
| ацетальдегид | -0,46* | -0,30 |
| метанол | -0,41 | -0,43* |

* - достоверные зависимости

Изучение метаболизма клеток крови при герпетической инфекции в эксперименте и у больных офтальмогерпесом

У больных герпетическим кератитом выявлена тенденция к снижению содержания α -токоферола в лимфоцитах в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Неферментативный антиоксидант α -токоферол, препятствуя изменению качественного и количественного состава фосфолипидов мембран, увеличивая уровень общего холестерина в составе мембран, повышает их стабильность, тем самым предотвращает разрушение мембран (Спиричев В.Б. с соавт., 1989; Di Mascio P. et al., 1991; Sies H. et al., 1991; Abella A. et al., 1996). Таким образом, в условиях дефицита α -токоферола в мембранах при герпетической инфекции создаются условия не только для интенсификации ПОЛ в них, но и для изменения срока жизни клеток крови (Джалябова М.И. с соавт., 1998).

Проведено изучение аденозинтрифосфатазы (АТФазы) – фермента мембран, наиболее подверженному действию свободных радикалов и являющимся маркером оксидантного повреждения мембран (Капля А.А. с соавт., 1998). Интерес к изучению активности данного фермента связан еще и с тем, что ВПГ обладает АТФ-азной активностью (Epstein M.A. et al., 1963; Matis J. et al., 1981).

В лимфоцитах больных офтальмогерпесом в целом активность общей АТФазы и Mg^{2+} -АТФазы снижена в 4,7 раза ($P \leq 0,05$), K^+, Na^+ -АТФазы – в 4,6 раза ($P \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой. У больных древовидным герпетическим кератитом активность общей АТФазы ниже контроля в 3 раза ($P \leq 0,05$), Mg^{2+} -АТФазы – в 3,3 раза ($P \leq 0,05$), K^+, Na^+ -АТФазы – в 2,2 раза. У больных метагерпетическим кератоиридоциклитом активность общей АТФазы ниже контроля на порядок ($P \leq 0,05$), Mg^{2+} -АТФазы – в 6,5 раза ($P \leq 0,05$), K^+, Na^+ -АТФазы – в 18 раз ($P \leq 0,05$) (рис. 5).

Таким образом, герпетическая инфекция вызывает зависимость от времени липопероксидацию клеточных плазматических мембран, что коррелирует со снижением активности АТФазы на ранних этапах репликативного цикла вируса, вызывает образование свободных радикалов в клетках. А так как липопероксидация начинается на ранней стадии цикла репликации ВПГ, следовательно, она прямо связана с цитопатогенностью вируса.

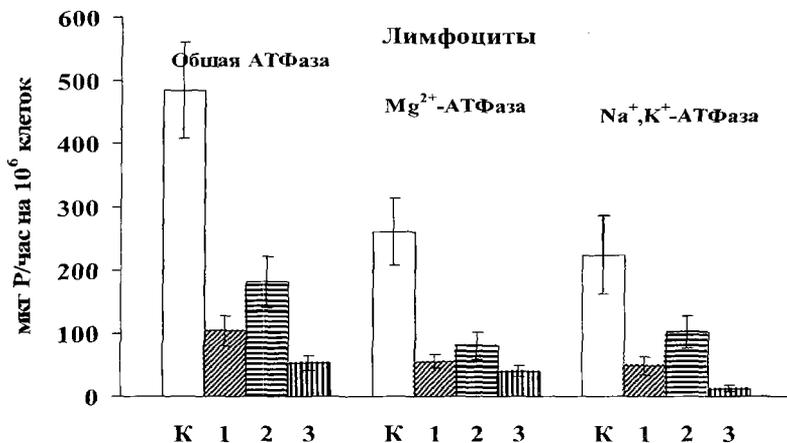


Рисунок 5. Активность АТФазы у больных герпетическим кератитом, К – контроль, 1 – герпетический кератит, 2 – древовидный кератит, 3 – метагерпетический кератоиридоциклит.

В сыворотке кроликов на 2 день после заражения выявлено повышение содержания холестерина в 2,7 раза по сравнению с контролем ($P \leq 0,05$), на 5 день содержание холестерина снизилось, но оставалось выше контроля в 2,1 раза ($P \leq 0,05$). В лимфоцитах кроликов на 2 и 5 дни содержание холестерина было выше контроля в 10,3 и 7,8 раза

соответственно ($P \leq 0,05$), а в нейтрофилах на 2 и 5 дни содержание холестерина было выше контроля в 2,4 и 3 раза соответственно ($P \leq 0,05$). В эритроцитах на 2 день после заражения содержание холестерина превысило контроль в 3 раза ($P \leq 0,05$). На 5 день его содержание было выше контроля в 2,5 раза ($P \leq 0,05$).

В сыворотке крыс на 2 день после заражения выявлено снижение содержания фосфолипидов в 1,6 раза ($P \leq 0,05$) по сравнению с контролем, на 5 и 14 день достоверных изменений нет ($P > 0,05$). В лимфоцитах на 2 день содержание фосфолипидов достоверно не изменилось. На 5 и 14 дни содержание фосфолипидов ниже контроля в 7 и 5 раз соответственно ($P \leq 0,05$). В эритроцитах на 2 день после заражения содержание фосфолипидов повысилось в 2,6 раза ($P \leq 0,05$). На 5 день их содержание стало ниже контроля в 2,5 раза ($P \leq 0,05$). На 14 день содержание фосфолипидов достоверно не отличалось от контроля.

В сыворотке кроликов на 2 день выявлено снижение содержания фосфолипидов в 2 раза по сравнению с контролем ($P \leq 0,05$), на 5 день содержание фосфолипидов увеличилось и стало ниже контроля в 1,5 раза ($P > 0,05$). В лимфоцитах на 2 и 5 дни содержание фосфолипидов стало ниже контроля в 3,2 и 3,5 раза соответственно. В нейтрофилах на 2 и 5 дни содержание фосфолипидов было ниже контроля в 2,2 и 7,8 раза соответственно. В эритроцитах на 2 день после заражения содержание фосфолипидов достоверно ниже контроля в 2,5 раза ($P \leq 0,05$). На 5 день их содержание возросло и превысило контроль в 1,8 раза ($P \leq 0,05$).

Установленные нами изменение активности антиоксидантных ферментов, содержания неферментативных антиоксидантов свидетельствуют о снижении антиоксидантной защиты при герпетическом кератите. Изменение содержания липидов в эритроцитах, нейтрофилах и лимфоцитах в эксперименте и клинике отражает нарушение обмена в клетках крови.

Выводы

1. Особенности состояния иммунной системы детей, проживающих на индустриальных территориях Пермского края, характеризуются модификацией клеточного (дефицит абсолютного и относительного числа CD3 и CD4 позитивных лимфоцитов, а также относительного содержания цитотоксических лимфоцитов) и гуморального иммунитета (повышение ИЛ-4, снижение γ -интерферона), как ответ на воздействие гаптеннов техногенного происхождения.
2. Состояние специфического противогерпетического иммунитета у детей, имеющих в качестве приоритетной гаптенной нагрузки повышенные концентрации в крови формальдегида, метанола, никеля и марганца, характеризуется снижением содержания специфических Ig G к ВПГ-1,2 и ЦМВ (в 2,1 раза и 1,5 раза, соответственно) что указывает на

вируспротекторность (иммуносупрессивность) сочетания «вирус-гаптен».

3. Значение показателей противовирусного иммунитета (Ig G к ВПГ-1,2 и ЦМВ) и концентрации формальдегида, марганца, никеля, хрома и метанола в крови характеризуются достоверной обратной взаимосвязью, в тоже время, цинк и медь проявляют достоверную иммунопротективную в отношении специфического иммунитета к герпетической инфекции, что проявляется прямой достоверной взаимосвязью.

4. Выявлено снижение содержания α -токоферола в клетках крови у больных герпетическим кератитом, что отражает нарушение неферментативного звена антиоксидантной защиты при герпетической инфекции. Снижение активности мембраносвязанных ферментов – щелочной фосфатазы, АТФазы характеризует нарушение лигандсвязывающей функции липидов в мембранах лимфоцитов и нейтрофилов, что подтверждается повышением содержания холестерина и снижением фосфолипидов в клетках и сыворотке крови у кроликов и крыс при экспериментальном герпетическом кератите.

5. Диагностическими критериями особенностей противогерпетического иммунитета у детей с повышенной контаминацией биосред являются концентрации токсикантов (марганец, никель, хром, формальдегид, метанол) в крови, содержание иммуноглобулина G к герпетической инфекции (ВПГ-1,2 и ЦМВ), показатели антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов (МДА, АОА), активность мембраносвязанных ферментов (АТФаза, ЩФ) и показатели фагоцитоза.

Практические рекомендации

1. По результатам изучения состава биологических жидкостей и диагностическим мероприятиям по оценке роли токсикантов в возникновении иммунопатологии, мы рекомендуем для повышения эффективности санитарно-гигиенических мероприятий осуществлять мониторинг качества объектов окружающей среды по дополнительным специфическим контаминантам: формальдегид, марганец, хром, метанол, свинец.

2. Биомониторинг приоритетных гаптен, обладающих иммуностропным эффектом, должен стать составной частью программы обследования детей с целью принятия решений о необходимости и объеме реабилитации иммунной системы наряду с традиционными методами специфической лабораторной диагностики противогерпетического иммунитета.

3. Нарушение антиоксидантной защиты и изменение содержания различных липидов в слезной жидкости, клетках и сыворотке периферической крови больных герпетическим кератитом указывает на

необходимость включения антиоксидантов в комплексную терапию этого заболевания и коррекции липидных нарушений.

4. Для повышения эффективности диагностики состояния противогерпетического иммунитета на территориях рекомендуется использовать следующую диагностическую тест-систему: специфические Ig G к ВПГ-1,2 и ЦМВ, показатели антиоксидантной защиты (АОА, МДА), антигенные клеточные детерминанты (CD16+, CD4+), показатели фагоцитоза, содержание ИЛ-4 и γ -интерферона, активность щелочной фосфатазы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кривцов А.В. Изменение активности аминотрансфераз в лимфоцитах периферической крови больных офтальмогерпесом. / А.В.Кривцов, Д.Ю.Соснин // Тезисы докладов 68-й итоговой студенческой научной конференции ПГМА. Пермь, 1995. С. 31.
2. Кривцов А.В. Изоферменты лактатдегидрогеназы лимфоцитов периферической крови больных офтальмогерпесом. / А.В.Кривцов // Тезисы докладов XLIV итоговой студенческой научной конференции ММСИ. М., 1996. С. 29-30.
3. Караваев В.Г. Активность дегидрогеназ эритроцитов периферической крови больных офтальмогерпесом. / В.Г.Караваев, А.В.Кривцов // Актуальные вопросы современной медицины: тезисы докладов научно-практической конференции молодых ученых. Пермь, 1997. С. 52.
4. Кривцов А.В. Активность α_1 -антитрипсина в слезе больных офтальмогерпесом. / А.В.Кривцов // Тезисы докладов 70-й итоговой студенческой научной конференции ПГМА. Пермь, 1997. С. 34.
5. Соснин Д.Ю. α_1 -антитрипсин в тканях глаза и слезе при герпетическом кератите / Д.Ю.Соснин, Л.И.Соловьева, А.В.Кривцов // Тезисы докладов научной сессии ПГМА. Пермь, 1997. Реф. 52.
6. Караваев В.Г. Активность дегидрогеназ эритроцитов периферической крови при экспериментальном офтальмогерпесе. / В.Г.Караваев, А.В.Кривцов // Тезисы докладов научной сессии ПГМА. Пермь, 1998. Реф. № 441.
7. Кривцов А.В. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов в эксперименте и клинике при офтальмогерпесе. / А.В.Кривцов, В.Г.Караваев // Тезисы докладов XLVI итоговой студенческой научной конференции ММСИ. М., 1998 С. 61.
8. Терёхин Г.А. Активность дегидрогеназ в эритроцитах периферической крови крыс при остром отравлении карбофосом на фоне лечения этомержолом / Г.А.Терёхин, В.Г.Караваев, А.В.Кривцов // Актуальные вопросы прикладной биохимии и биотехнологии: материалы конференции биохимиков Урала и Западной Сибири. – Уфа, 1998. С. 98-99.
9. Терёхина Н.А. Неферментативные антиоксиданты слезы и клеток крови при герпетическом кератите. / Н.А.Терёхина, В.Г.Караваев, Л.И.Соловьева, А.В.Кривцов // Тезисы докладов научной сессии ПГМА. Пермь, 1999. С. 27.
10. Кривцов А.В. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах

- кроликов при экспериментальном офтальмогерпесе. / А.В.Кривцов, В.Г.Караваяев. // Тезисы докладов научной сессии ПГМА. Пермь, 1999. С. 28.
11. Прохорова Е.А. Иммуноглобулин G в сыворотке крови и слезе больных герпетическим кератитом. / Е.А.Прохорова, А.В.Кривцов // Тезисы докладов 72-й итоговой студенческой научной конференции ПГМА. Пермь, 1999. С. 47.
 12. Кривцов А.В. Активность щелочной фосфатазы в плазме и клетках крови больных герпетическим кератитом. / А.В.Кривцов, И.П.Миков // Тезисы докладов XLVII итоговой студенческой научной конференции ММСИ (с международным участием). М., 1999. С. 73-74.
 13. Терёхина Н.А. Антиоксиданты слезы и клеток крови при герпетическом кератите. / Н.А.Терёхина, В.Г.Караваяев, Л.И.Соловьёва и др. // Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии: материалы конференции биохимиков Урала, Поволжья и Западной Сибири, посвященная 70-летию со дня рождения Р.И.Лифшица. Челябинск, 1999. С. 109-111.
 14. Караваяев В.Г. Аденозинтрифосфатаза клеток крови при герпетическом кератите. / В.Г.Караваяев, Н.А.Терёхина, А.В.Кривцов // Тезисы докладов научной сессии ПГМА. Пермь, 2000. С.54.
 15. Кривцов А.В. Активность кислой и щелочной фосфатаз клеток крови больных герпетическим кератитом. / А.В.Кривцов, Н.А.Терёхина, Л.Г.Веретенникова // Тезисы докладов научной сессии ПГМА. Пермь, 2000. С.55.
 16. Терёхина Н.А. Антиоксиданты клеток крови при герпетической инфекции. / Н.А.Терёхина, В.Г.Караваяев, А.В.Кривцов // II конгресс патофизиологов: тезисы докладов. М., 2000. С. 201.
 17. Мониторинг объектов окружающей среды и результаты медико-экологической реабилитации населения за 2004 г. // Ежегодный сборник материалов под общей редакцией чл.-корр. РАМН, д-ра мед. наук, проф. Н.В.Зайцевой. – Пермь, 2005. 106 с.
 18. Долгих О.В. Диагностика и коррекция вторичных иммунодефицитных состояний у детей в условиях экологического неблагополучия / О.В.Долгих, Н.В.Зайцева, Н.Н.Кеворков и др. // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2-3. – С.222.
 19. Долгих О.В. Принципы диагностики сенсibilизации к гаптенам / О.В.Долгих, Н.В.Зайцева, Н.Н.Кеворков и др. // Иммунология Урала. – 2005. – № 4. С.171-172
 20. Долгих О.В. Принципы и метрологические аспекты диагностики сенсibilизации к низкомолекулярным соединениям / О.В.Долгих, Н.В.Зайцева, Н.Н.Кеворков и др. // Иммунология вчера, сегодня, завтра: материалы научно-практической конференции. – Пермь, 2005. – С.125-132.
 21. Долгих О.В. Оценка противoinфекционного иммунитета у детей в условиях комбинированного воздействия химических и биологических факторов / О.В.Долгих, Н.В.Зайцева, Т.И.Тырыкина и др. // Медицинская иммунология. – 2006. Т. 8, № 2-3. – С. 367.
 22. Долгих О.В. Диагностика онкомаркеров в условиях воздействия малых концентраций низкомолекулярных соединений-канцерогенов / О.В.Долгих,

- Н.В.Зайцева, Т.И.Тырыкина и др. // Гигиеническая безопасность и здоровье населения в промышленных регионах России: материалы Всероссийской научно-практической конференции «Роль государства и бизнеса в охране здоровья населения промышленных городов». – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2006. – С.28-29.
23. Долгих О.В. Состояние противоиnфекционного иммунитета у детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия / О.В.Долгих, Н.В.Зайцева, Т.И.Тырыкина и др. // Гигиеническая безопасность и здоровье населения в промышленных регионах России: материалы Всероссийской научно-практической конференции «Роль государства и бизнеса в охране здоровья населения промышленных городов». – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2006. – С.187-189.
 24. Долгих О.В. Клинико-диагностические аспекты профилактики экологически детерминированных изменений иммунного статуса / О.В.Долгих, Н.В.Зайцева, Т.И.Тырыкина и др. // Вестник уральской медицинской академической науки. № 3-1 (14). Екатеринбург, 2006. С. 312-315.
 25. Долгих О.В. Адаптационные особенности иммунной системы детского организма в условиях воздействия малых концентраций низкомолекулярных соединений / О.В.Долгих, А.В.Кривцов, Т.С.Лыхина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2006. – № 2-3 (9). – С. 68.
 26. Долгих О.В. Диагностика онкомаркеров и гаптенонкогенов у детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия / О.В.Долгих, А.В.Кривцов, Т.С.Лыхина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2006. – № 2-3 (9). – С. 68.
 27. Долгих О.В. Диагностика сочетанного эффекта воздействия химических и биологических факторов на иммунную систему / О.В.Долгих, А.В.Кривцов, Т.С.Лыхина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2006. – № 2-3 (9). – С. 69.
 28. Долгих О.В. Принципы диагностики аллергии к гаптенам / О.В.Долгих, А.В.Кривцов, Т.С.Лыхина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2006. – № 2-3 (9). – С. 69.
 29. Мониторинг объектов окружающей среды и результаты медико-экологической реабилитации населения за 2005 год. // Ежегодный сборник материалов под общей редакцией чл.-корр. РАМН, д-ра мед. наук, проф. Н.В.Зайцевой. – Пермь, 2006. 152 с.
 30. Долгих О.В. Особенности противогерпетического иммунитета у детей, проживающих на территории с различной техногенной нагрузкой. / О.В. Долгих, А.В.Кривцов, Т.С. Лыхина и др. // Научные основы и медико-профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: материалы всероссийской научно-практической конференции. – 2007. – С. 140-146.
 31. Долгих О.В. Иммунологические аспекты экологически модифицированной бронхиальной астмы / О.В.Долгих, А.В.Кривцов, Т.С.Лыхина и др. // Медицинская иммунология. С.-Пб., 2007. Т. 9, № 2-3. С.179-180.
 32. Долгих О.В. Особенности контаминантной нагрузки и состояние противогерпетического иммунитета у детей / О.В.Долгих, Н.В.Зайцева,

- А.В.Кривцов и др. // Российский иммунологический журнал. - 2008. Т. 2 (11). - № 2-3. С. 245-246.
33. Долгих О.В. Противогерпетический иммунитет у детей и экспозиция ксеногенных соединений / О.В.Долгих, В.Б.Алексеев, Д.А.Кириянов и др. // Медицинская иммунология, 2009, Т. 11, № 4-5. С. 383.
 34. Долгих О.В. Иммунитет у детей в условиях экспозиции ксеногенных соединений / О.В.Долгих, Н.В.Зайцева, А.В.Кривцов и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. Екатеринбург, 2009. № 2/1 (24). С. 252-254.
 35. Зайцева Н.В. Контаминация биосред и патология гастродуоденальной зоны у детей / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, О.В. Долгих и др. // Казанский медицинский журнал. Казань, 2009. Т. 90, № 4. С.487-490.
 36. Зайцева Н.В. Контаминация биосред и патология гастродуоденальной зоны у детей / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, О.В. Долгих и др. // Профилактическая медицина в России: истоки и современность: материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 140-летию образования первой гигиенической кафедры в России. Казань, 2009. С. 64-65.

КРИВЦОВ

Александр Владимирович

**ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОГО
ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ТЕХНОГЕННОЙ
ГАПТЕННОЙ НАГРУЗКИ**

14.00.36 – аллергия и иммунология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 08.10.09. Формат 60x90 1/16
Бумага ВХИ. Печать на ризографе.
Усл. печ. л. 1,5. Уч.-изд. л. 4,38. Заказ № 680
Тираж 100 экз.

Отпечатано в издательско-полиграфическом комплексе «ОТ и ДО»
614094, г. Пермь, ул. Овчинникова, 19
тел./факс (342) 224-47-47