

В печать

На правах рукописи

Председатель диссертационного
совета 68.1.005.01

09.07.2024 г.

 В.А. Баринов

ПИЛЬНИК
Елена Николаевна

РОЛЬ ТЯЖЁЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ФОРМИРОВАНИИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ У
ПОДРОСТКОВ

3.3.4. Токсикология
3.3.3. Патологическая физиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»

Научные руководители: **Рейнюк Владимир Леонидович**
доктор медицинских наук, доцент
Пятибрат Александр Олегович
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Батоцыренов Баир Васильевич**
доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отдел клинической токсикологии, главный научный сотрудник
Шерстенникова Александра Константиновна
доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии, доцент кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

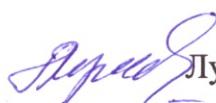
Защита состоится «__» _____ 2024 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 68.1.005.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке и на сайте (<http://www.toxicology.ru>) Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»

Автореферат разослан

«__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 68.1.005.01
доктор медицинских наук, профессор

 Луковникова Любовь Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Начиная с конца прошлого века, темпы урбанизации во всем мире повсеместно возрастают. В настоящее время не менее 75 % населения России проживает в городах. При этом, наблюдается тенденция закономерного увеличения концентрации населения на небольших территориях, на которых расположены источники химического загрязнения. Источниками химического загрязнения этих территорий являются расположенные на них промышленные предприятия, выбрасывающие вредные вещества в атмосферу и загрязняющие вредными химическими соединениями почву и воду. Источником загрязнения атмосферы являются также отработанные газы постоянно растущего числа автомобилей.

Проблема химического загрязнения среды обитания сегодня признается одной из основных проблем современной цивилизации. В городах к основным химическим загрязнителям окружающей среды – экотоксикантам относят стойкие органические загрязнители (СОЗ), полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), тяжёлые металлы (ТМ) и их соли [Софронов Г.А. и др., 2019; Вертинский А.П., 2020]. Москва и Подмосковье как территории проживания весьма значительной части населения Российской Федерации не являются исключением и в полной мере являются территориями с высоким экологическим риском по актуальным экотоксикантам, включая тяжёлые металлы.

Тяжёлые металлы, являясь достаточно распространёнными экотоксикантами, постоянно находятся в окружающей среде и способны накапливаться в организме человека [Трахтенберг И.М. и др., 1994; Измеров Н.Ф. и др., 2011].

Считается, что тяжёлые металлы в норме не участвуют в процессах нормального метаболизма, и их повышенное содержание в организме способствует развитию патологии. В частности, для тяжёлых металлов и их неорганических соединений установлено наличие генотоксических, а также органоспецифических эффектов (нейротоксических, иммунотоксических, дерматотоксических и других), обуславливающих всю палитру их негативного воздействия на организм [Скугорева С.Г. и др., 2016].

Кожа как барьерный орган остро реагирует на поступление в организм различных ксенобиотиков, включая тяжёлые металлы, поэтому состояние кожи индивидуумов, проживающих на тех или иных территориях, считается одним из индикаторов экологического благополучия окружающей среды. В связи незавершенностью процесса формирования функций системы регуляторной интеграции жизнеобеспечения в процессе нейрогормональноиммунной перестройки растущего организма, дети и подростки наиболее чувствительны к воздействию различных этиологических факторов, включая тяжёлые металлы. Тяжёлые металлы также относят к значимым этиологическим факторам развития кожных заболеваний у подростков, переживающих период полового созревания с сопутствующей этому периоду гормональной перестройкой организма.

Самое распространенное заболевание кожи у детей и подростков – это угревая болезнь (акне). Дебют акне обычно проявляется в пубертатном периоде. Представления об этиопатогенезе этого заболевания обширны, и в качестве значимых обычно рассматриваются различные наследственные, а также физиологические: нейроэндокринные, иммунные и многие другие факторы [Самцов

А.В., 2014]. Одним из важных патогенетических механизмов развития акне признается значительное увеличение продуцирования кожного сала – процесс, в регуляции которого участвуют стероидные половые гормоны и андрогензависимые рецепторы сальных желез и волосяных фолликулов кожи. Избыточная стимуляция этих рецепторов андрогенами и интенсивное образование кожного сала при определенных обстоятельствах (например, при сопутствующих пубертатному периоду полового развития дисгормональных перестройках и недостаточном гигиеническом уходе за кожей) способствуют развитию данного заболевания. При одновременно испытываемых подростками в период полового созревания стрессовых нагрузках выработка андрогенов может возрасти в несколько раз, и гормональный дисбаланс становится значимым фактором патогенеза акне [Gollnick Н.Р.М., 2015]. Данные исследований последних лет свидетельствуют о тесной взаимосвязи в организме подростков особенностей полового развития и нарушений метаболических процессов [Захарова И.Н. и др., 2017; Малявская С.И. и др., 2019]. При этом отмечено, что кожа страдающих акне подростков отличается меньшей резистентностью к гормональным и вегетативным регуляторным влияниям, чем воздействие тех же факторов у здоровых взрослых, что еще более усугубляет у подростков клиническое течение акне [Багрец А.Н. и др., 2013].

Степень разработанности темы. В настоящее время лечению и профилактике отравлений тяжёлыми металлами уделяется пристальное внимание. При острых и хронических интоксикациях тяжёлыми металлами в организме человека детально исследуют токсикокинетику металлов и токсикодинамику отравлений металлами [Островская С.С. и др., 2016; Дзугкоева Ф.С. и др., 2011]. Однако работы, непосредственно посвященные оценке последствий хронической интоксикации тяжёлыми металлами у детей и подростков, весьма немногочисленны [Поспелова С.В. и др., 2021], а результаты исследований коморбидного влияния тяжёлых металлов на течение заболеваний кожи практически отсутствуют.

Несмотря на то, что гормональные и вегетативные перестройки в организме сопутствуют процессу полового созревания, и эти же факторы являются предикторами риска развития акне у подростков, взаимосвязь развития акне у подростков с нарушениями процесса их полового созревания до настоящего времени также изучена недостаточно.

Немногочисленны данные о состоянии иммунной системы страдающих акне подростков, типах реагирования организма подростков в период полового созревания на различные стрессорные воздействия, а также о влиянии коррекции нервноэмоционального статуса подростков на течение акне у страдающих данным заболеванием лиц [Демина О.М., Потекаев Н.Н., Картелишев А.В., 2015].

Цель и задачи. Цель исследования – совершенствование патогенетически обоснованных подходов к диагностике акне у подростков при наличии хронического воздействия тяжёлых металлов.

Задачи исследования:

1. Определить содержание тяжёлых металлов в атмосферном воздухе и почве территорий проживания в Московской области подростков, страдающих акне и практически здоровых.
2. Оценить уровень содержания микроэлементов в волосах и моче подростков, страдающих и не страдающих акне, и проанализировать динамику содержания

микроэлементов, включая тяжёлые металлы, в зависимости от стадии заболевания и выраженности клинических проявлений акне.

3. Выявить среди тяжёлых металлов наиболее значимые, как индукторы генетической нестабильности и эндокриноиммунного дисбаланса, у обследуемых подростков.

4. Оценить генотоксические эффекты тяжёлых металлов у страдающих акне подростков в зависимости от концентрации тяжёлых металлов и от содержания или накопления в биосредах организма.

5. Определить взаимосвязь критериев генотоксичности тяжёлых металлов, показателей формирования вторичных половых признаков, параметров регуляции половых гормонов, баланса микроэлементов в пробах волос и состояния системы иммунитета у страдающих акне и практически здоровых подростков.

6. У страдающих акне подростков с микроэлементным дисбалансом определить тяжёлые металлы, проявляющие синергизм и антагонизм по отношению к состоянию эндокриноиммунной системы, способствующие и/или препятствующие прогрессированию акне.

7. На основании полученных данных разработать прогностический алгоритм формирования и клинического течения акне у подростков в условиях воздействия на организм тяжёлых металлов, которые инициируют развитие микроэлементного дисбаланса.

Научная новизна. Впервые проведен анализ степени выраженности кариопатологии от уровня концентрации тяжёлых металлов в волосах подростков. Проведена оценка взаимосвязи содержания тяжёлых металлов в пробах волос с признаками генотоксичности тяжёлых металлов. Дана сравнительная характеристика процесса формирования вторичных половых признаков у подверженных воздействию тяжёлых металлов и страдающих акне подростков различных возрастных групп, имеющих и не имеющих признаки генотоксичности, а также практически здоровых лиц. Выявлены особенности регуляции половых гормонов у страдающих акне подростков в зависимости от их возраста, половой принадлежности и наличия признаков генотоксичности тяжёлых металлов. Проанализированы изменения иммунного статуса у подростков перечисленных клинических групп и выявлены признаки фенотипического и регуляторного дисбаланса иммунной системы у страдающих акне подростков. Дополнительно выявлены изменения биохимических показателей метаболизма, характерные для страдающих акне подростков в зависимости от выраженности генотоксичности тяжёлых металлов.

Теоретическая и практическая значимость работы. В теоретическом отношении по результатам выполненного исследования дополнены представления о феномене генотоксического воздействия тяжёлых металлов на организм и о механизмах нарушения полового созревания страдающих акне подростков. На основании анализа показателей формирования вторичных половых признаков, биохимических критериев изменения метаболизма, критериев расстройства регуляции гонадотропных гормонов и измененных показателей иммунного статуса доказана взаимосвязь акне с нарушением полового развития подростков, что сопровождается расстройствами эндокринной и иммунной регуляции. У подростков выявлены инициируемые генотоксическим эффектом тяжёлых металлов нарушения

регуляции гонадотропных гормонов, дисфункция системы иммунитета, расстройства метаболизма, которые характерны для периода полового созревания и играют существенную роль в этиопатогенезе акне.

Практическая значимость исследования определяется разработкой и обоснованием подходов к диагностике нарушений процесса полового созревания у страдающих акне подростков, обусловленных микроэлементным дисбалансом, в том числе за счет воздействия на организм подростков тяжёлых металлов, и свойственной пубертатному периоду жизни эндокриноиммунной дезрегуляцией. Выявленная взаимосвязь повышения уровня тяжёлых металлов и снижения уровня некоторых жизненно важных микроэлементов с нарушениями полового развития, расстройствами эндокриноиммунной регуляции, изменениями параметров иммунного статуса и прогрессированием акне у подростков может быть основой усилий по коррекции зависящего от неблагоприятных экологических факторов среды обитания микроэлементного дисбаланса организма, что позволит своевременно восстанавливать оптимальный профиль микроэлементов в биосредах организма и повысить эффективность лечения акне.

Методология и методы исследования. Методологической основой выполненного исследования являются современные представления об этиопатогенезе, клинических формах и вариантах течения акне у лиц разных возрастных групп, а также сведения о современных методах диагностики нарушений нейроэндокриноиммунной регуляции и методах лечения акне подростков. При выполнении диссертационного исследования по множеству морфофункциональных и регуляторных параметров жизнедеятельности организма отслеживали процесс полового созревания 595 подростков различного пола и возраста, имеющих и не имеющих клинические признаки акне. Дополнительно были выявлены также изменения биохимических показателей метаболизма, которые характерны для страдающих акне подростков с признаками и без признаков генотоксичности тяжёлых металлов.

Проанализированы степень влияния повышения концентрации тяжёлых металлов и уменьшения в организме жизненно необходимых микроэлементов на формирование вторичных половых признаков, выполнена оценка изменений в уровне половых гормонов в системной циркуляции, параметров иммунореактивности организма по критериям иммунного статуса, биохимических показателей периферической крови и установлена взаимосвязь этих критериев с выраженностью клинических проявлений акне у подростков. В работе применен единый методологический подход к оценке нарушений гомеостаза у подростков при акне и выбору способов коррекции расстройств интегративной регуляции жизнеобеспечения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Тяжёлые металлы являются значимым этиопатогенетическим компонентом формирования микроэлементного дисбаланса, способны вызывать генетическую нестабильность при накоплении в организме подростков.

2. Наиболее значимыми предикторами микроэлементного дисбаланса у страдающих акне подростков являются повышенный уровень свинца, ртути и, напротив, пониженный уровень селена и цинка в биосредах организма. Как компоненты микроэлементного статуса организма подростков в период пубертата

данные металлы друг с другом находятся в следующих взаимоотношениях: проявляя синергизм, свинец и ртуть увеличивают, а селен и цинк уменьшают выраженность гормонально-иммунного дисбаланса, соответственно, способствуя и/или препятствуя прогрессированию акне.

3. Повышенное содержание свинца, ртути и кадмия в биосредах организма определяет механизм формирования и тяжесть клинического течения акне у подростков.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность и обоснованность результатов диссертационного исследования обеспечена достаточным объемом представленной репрезентативной выборки клинических наблюдений, использованием общепринятых валидных методик исследования и корректной статистической обработкой полученных данных.

Диссертационная работа выполнялась в ходе НИР «Диагностическая значимость содержания микроэлементов в крови (плазме) при нейродегенеративных заболеваниях», шифр – «Алюминий».

Основные теоретические положения и практические результаты работы докладывались на: Международной научно-практической конференции «Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2017); Научно-практической конференции с международным участием «Никифоровские чтения-2017: передовые отечественные и зарубежные медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2017), III Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Нейробиология интегративных функций мозга» (Санкт-Петербург, 2017); Международной научно-практической конференции «Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2021); Международной научно-практической конференции «Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2023); Санкт-Петербургском научном обществе дерматовенерологов имени В.М. Тарновского (Санкт-Петербург, 2023).

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты внедрены в клиническую работу Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова» (акт внедрения от 16.12.23), а также используются в образовательном процессе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре патологической физиологии с курсом иммунопатологии и кафедре экстремальной медицины, травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии (акт внедрения от 15.01.24).

Личный вклад автора. Автор лично определил концептуальное направление исследования, сформировал цели и задачи, провел анализ литературы по теме диссертации. Автором определены критерии включения и исключения подростков из исследования, у каждого обследуемого получено информированное согласие на участие в исследовании. Автором проанализированы результаты цитогенетических, клинических и биохимических анализов с последующим формированием заключений по исследованиям, проведена статистическая обработка результатов, их анализ и обобщение, написаны диссертация и автореферат. Автор лично участвовал

в получении исходных данных в ходе обследований подростков на базах Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Поликлиника городского округа Власиха», а также в сборе биологического материала в соответствии с договорами о научно-практическом сотрудничестве на базе медицинских центров Общества с ограниченной ответственностью «Лотос» (договор от 17.11.2022 г. № 1/11-22) и Общества с ограниченной ответственностью «Камея» (договор от 09.12.2022 г. № 1/12-22). Оценка загрязнения металлами, включая тяжёлые, атмосферного воздуха и почв обследуемых территорий, проводились по данным, представленными школьниками старших классов, вовлеченных в Эколого-просветительский проект «Школа ECO-SKILLS», одним из кураторов которого являлась автор. Доля автора в разработке идеи и концепции исследования составили 85 %, в сборе материала – 90 %, в обработке и анализе результатов – 100 %.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ, из них 3 статьи в изданиях, входящих в библиографическую базу данных Scopus, и 5 научных работ в сборниках материалов научных конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований с обсуждением результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Диссертация изложена на 211 страницах машинописного текста, иллюстрирована 49 таблицами, список литературы содержит 293 источника, в том числе 209 отечественных и 84 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен обзор современной научной литературы по проблеме дерматотоксичности антропогенных металлополлютантов, их роли в этиопатогенезе угревой болезни (акне), а также особенностям клинического течения заболевания у подростков. Во второй главе представлены материалы и методы исследований. В третьей главе представлены результаты оценки особенностей регуляции баланса гонадотропных гормонов, иммунитета и полового развития у страдающих акне и практически здоровых подростков в зависимости от содержания тяжёлых металлов в биосредах. Представлено обобщение полученных результатов в виде обсуждения, заключение, выводы и практические рекомендации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационное исследование выполнено в дизайне ретроспективного сравнительного клинического исследования. Для оценки взаимосвязи формирования и клинического течения акне с нарушениями физиологического развития и полового созревания подростков в пубертатном периоде были проанализированы карты врачебных осмотров 595 подростков в возрасте от 13 до 17 лет: 301 страдающего акне подростка (155 – женского пола, страдающих акне различной степени тяжести, и 146 – мужского; 294 практически здоровых подростков (152 женского пола и 142 – мужского). Обследованные подростки были разделены по возрастным группам: 71 подросток женского пола с акне в возрасте 13–14 лет и 84 – в возрасте 15–17 лет, 74

практически здоровых подростков женского пола в возрасте 13–14 лет и 78 – в возрасте 15–17 лет. Среди страдающих акне подростков мужского пола 71 подросток имел возраст 13–14 лет и 75 подростков – 15–17 лет. Контрольная группа была сформирована из 69 подростков мужского пола в возрасте 13–14 лет и 73 – в возрасте 15–17 лет.

В исследование были включены подростки, проживающие в трех подмосковных районах: Химкинском, Подольском и Одинцовском.

Исследование проводили в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 декабря 2012 г. № 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них». Диспансерные карточки включенных в исследование подростков предоставили поликлинические отделения соответствующих медицинских учреждений и школьные медицинские кабинеты некоторых образовательных учреждений Московской области.

Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета организации (лицензия Росздравнадзора от 05.10.2017 № ФС -51-01-001042), Протокол № 2021/43.1 от 14.12.2021 г.

Основные использованные методы исследования и оценочные критерии.

В атмосферном воздухе и почве определяли содержание металлов, включая тяжелые (ТМ): Цинка (Zn), Меди (Cu), Железа (Fe), Марганца (Mn), Кобальта (Co), Хрома (Cr), Свинца (Pb), Кадмия (Cd), Ртуты (Hg), Никеля (Ni), с помощью атомно-абсорбционного спектрометра (ААС) с электротермической атомизацией, автоматической коррекцией фона «КВАНТ-Z.ЭТА-1» (Россия).

Концентрацию содержания эссенциальных микроэлементов: Кальция (Ca), Калия (K), Магния (Mg), Фосфора (P), Селена (Se), Стронция (Sr), Цинка (Zn), Меди (Cu), Железа (Fe), Марганца (Mn), Кобальта (Co), Хрома (Cr) и токсичных металлов, включая тяжелые: Алюминия (Al), Свинца (Pb), Кадмия (Cd), Мышьяка (As), Ртуты (Hg), Никеля (Ni) в пробах волос оценивали с помощью спектрометров «Optima 2000 DV» фирмы «PerkinElmer» (США) и «ELAN 9000» фирмы «PerkinElmer – SCIEX» (Канада).

Исследование концентрации металлов в моче: свинца, ртути, кадмия проводили, используя жидкостной хроматомасс-спектрометр с тройным квадруполем Shimadzu LCMS 8030.

Диагностировали степень выраженности акне с помощью дерматологического индекса акне (ДИА), представляющего сумму числа высыпных элементов на коже лица, туловища и конечностей определенного типа – папул, пустул, узлов, открытых и закрытых комедонов, выраженную в баллах.

Выраженность полового развития определяли по шкале [Tanner J.M., 1969], оценивающей развитие: молочных желез (Ma), аксилархе – оволосения подмышечных впадин (Ax), пубархе – степень оволосения лобка (P), менархе – возраст начала менструального цикла (появление первой менструации) (Me).

Признаки скрытой хромосомной нестабильности выявляли цитогенетическим методом с помощью микроядерного теста образцов ткани буккального эпителия с оценкой числа клеток с микроядрами (хроматиновые тела округлой или овальной формы с гладким непрерывным краем, ядра с аномалиями – протрузией,

перинуклеарной вакуолью, насечками, кариорексисом, кариолизисом, кариопикнозом, двойные ядра) на 1000 просмотренных клеток.

Оценивали показатели клинического анализа крови: подсчитывали число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов; оценивали уровень гемоглобина (Hb), цветовой показатель, гематокрит (Ht) – объем красных кровяных клеток в крови к общему объему крови выражали в процентах, для определения СОЭ использовался капилляр Вестернгрена, цветовой показатель красной крови (ЦП) по формуле – ЦП = гемоглобин \times 3 / количество эритроцитов, выражающий относительное содержание гемоглобина в одном эритроците в условных единицах.

Для оценки гормонального статуса определяли содержание гормонов в сыворотке периферической крови: пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Тс), соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола (Корт), 17-оксикортикостерона (17-ОКС) и эстрадиола с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов для ИФА и автоматического фотометра для микропланшетов.

Биохимические показатели, включающие: содержание в венозной крови общего белка, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК), мочевины, креатинина, глюкозы, активность ферментов аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансфераз определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400.

Проводили исследование параметров иммунного статуса: клеточного иммунитета (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD16+CD56+), гуморального иммунитета (CD3–CD19+, CD19+CD72+). Число и долю лимфоцитов в венозной крови определяли в периферической крови методом проточной цитофлюорометрии с многоцветным анализом и использованием безотмывочной технологии, а также соответствующих коммерческих реактивов на цитометре Cytomics FC-500, рассчитывали иммунорегуляторный индекс (CD3+CD4+/CD3+CD8+/ИРИ/).

Содержание иммуноглобулинов IgA-, IgM-, IgG-классов в венозной крови оценивали иммунотурбидиметрическим методом на спектрофотометре Cobas Integra 400 Plus с использованием реактивов компании Roche (Германия); концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) разного размера определяли методом преципитации с полиэтиленгликолем 6000 с последующим определением плотности преципитата методом турбидиметрии с использованием микропланшетного спектрофотометра в двухволновом режиме: основной - 340 нм, референс-фильтр - 620 нм и реактивов российских компаний-производителей.

Показатели профиля цитокиновой регуляции (содержание цитокинов в венозной крови): интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли (TNF α) и гамма интерферона (IFN γ) в сыворотке крови определяли в твердофазном (сэндвич, ELISA) иммуноферментном анализе с использованием иммунохимических реагентов российских компаний «Протеиновый контур», «Вектор Бест», «Цитокин». Измерения проводили при длине волны 450 нм, используя автоматический фотометр для микропланшетов ELx800 (Bio Tek, USA).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью прикладных статистических программ «Excel» (в составе пакета microsoft office 15.0) и специализированной статистической программы «Statistica-10.rus».

Предварительно проводили сравнение отдельных групп при помощи непараметрического теста Крускала – Уоллиса и далее проводили уточнение значимости различий, полученных данных с помощью теста Манна – Уитни.

Методы статистического анализа использовали, учитывая конкретные задачи, поставленные в исследовании. Математико-статистическая обработка полученных результатов в ходе проведения исследования, включала следующие статистические процедуры:

- с помощью расчета коэффициентов асимметрии и эксцесса оценивали вид распределения, для принятия решения по использованию параметрических (при нормальном распределении) или непараметрических методов;

- далее рассчитывали параметры вариации признаков (характеризующиеся средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением (σ) и ошибкой среднего значения (m), 95%-доверительным интервалом истинного значения);

- оценку значимости различий показателей в анализируемых выборках определяли по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка загрязнения металлами, включая тяжёлые, атмосферного воздуха и почв территорий проживания обследованных контингентов подростков. Результаты анализа загрязнения атмосферного воздуха и почв тяжелыми металлами, свидетельствуют о более высоких показателях наиболее опасных тяжелых металлов ртути и свинца в Подольском и Химкинском районах. Так, показатели содержания свинца в атмосферном воздухе подольского и Химкинского районов превышали аналогичные показатели в Одинцовском районе более чем в три раза ($0,36 \pm 0,17$ и $0,31 \pm 0,18$ мг/м³), а ртути – в три-четыре раза ($0,038 \pm 0,019$ и $0,029 \pm 0,015$ мг/м³). Также в этих районах наблюдались более высокие показатели содержания меди ($1,31 \pm 0,15$; $1,48 \pm 0,13$ мг/м³) и цинка ($0,42 \pm 0,27$; $10,62 \pm 0,22$ мг/м³), а в Химкинском районе – дополнительно и железа ($2,5 \pm 1,2$ мг/м³). При этом, в Химкинском районе эти показатели были существенно выше, чем на других территориях проживания, что вероятно объясняется близостью полигона твердых бытовых отходов (ТБО) и крупной автомагистрали в местах забора проб атмосферного воздуха.

Полученные результаты анализа концентрации тяжелых металлов в почвах свидетельствуют о значимо более высоком содержании свинца, ртути, кадмия, никеля и хрома в почве населенных пунктов Подольского и Химкинского районов, при этом концентрации тяжёлых металлов свинца и кадмия были в четыре раза, а ртути в три раза выше, чем в Одинцовском районе, где концентрация свинца; $51,4 \pm 5,3$ мг/кг, кадмия $0,4 \pm 0,3$ мг/кг, а ртути $1,2 \pm 0,4$ мг/кг. В тоже время на территории включенного в анализ Химкинского района было выявлено существенно более высокое содержание в почве хрома, кобальта и марганца в сравнении с территорией Одинцовского района.

Изучение микроэлементного статуса организма страдающих акне и практически здоровых подростков, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Московской области. Содержание жизненно необходимых химических элементов в пробах волос обследованных подростков представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Содержание жизненно необходимых (эссенциальных) химических элементов в пробах волос обследованных подростков, мкг/г, М±σ

Химический элемент	Подростки с акне	Подростки контрольной группы
Мужского пола		
Селен (Se)	0,5±0,3*	1,1±0,5
Цинк (Zn)	135,8±36,2*	153,0±31,7
Женского пола		
Селен (Se)	0,5±0,4*	1,2±0,3
Цинк (Zn)	113,6±28,5*	171,0±29,6

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы статистически достоверны, $p < 0,01$.

Из представленных данных по содержанию эссенциальных микроэлементов в пробах волос обследованных подростков, как женского, так и мужского пола, следует, что у страдающих акне достоверно снижено содержание в пробах волос селена и цинка, при этом среднее содержание цинка в пробах волос ниже референтных значений и у подростков контрольной группы.

Анализ содержания микроэлементов, относимых к тяжелым металлам, в пробах волос страдающих и не страдающих акне подростков обоих полов (таблица 2) свидетельствует, что содержание большинства анализируемых микроэлементов в пробах волос у обследованных подростков находилось в границах референтных значений. Тем не менее, средние величины концентраций таких тяжёлых металлов, как свинец, ртуть и кадмий страдающих акне подростков, превышали принятые референтные значения концентраций этих металлов. Так как концентрация некоторых тяжёлых металлов в пробах волос из-за свойств этих металлов не всегда объективно отражает уровень интоксикации организма, то дополнительно провели анализ содержания этих металлов в моче обследованных подростков.

Таблица 2 – Содержание металлов в пробах волос обследованных подростков, мкг/г, М±σ

Металл	Подростки с акне	Подростки контрольной группы
Мужского пола		
Свинец (Pb)	3,73±2,78*	3,13±1,79
Кадмий (Cd)	0,29±0,16*	0,19±0,12
Ртуть (Hg)	3,40±1,92*	2,57±1,85
Женского пола		
Свинец (Pb)	3,30±2,12*	2,13±1,34
Кадмий (Cd)	0,30±0,17*	0,22±0,14
Ртуть (Hg)	2,94±0,96*	2,19±0,13

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы статистически достоверны, $p < 0,01$.

При анализе концентрации тяжёлых металлов – свинца, ртути и кадмия в моче обследованных подростков, проживающих в различных районах Подмосковья, выявлено повышение концентрации всех изучаемых тяжёлых металлов в моче

подростков, проживающих в Подольском и Химкинском районах Подмосковья. Как установили, в этих подгруппах обследованных подростков средние величины показателей концентрации в моче свинца, ртути и кадмия были выше референтных значений, как у страдающих акне, так и у практических здоровых лиц в сравнении с подростками из Одинцовского района. Содержание тяжёлых металлов в моче было выше у подростков, страдающих акне, относительно здоровых подростков, проживающих в аналогичных районах.

Таким образом, при изучении микроэлементного статуса подростков, проживающих на экологически проблемных по содержанию токсичных металлов территориях, установили, что у обследованных подростков имеет место микроэлементный дисбаланс, в генезе которого наиболее значима роль повышенного в сравнении с референтными показателями содержания в организме тяжёлых металлов – свинца, ртути, кадмия и, напротив, пониженного уровня эссенциальных металлов – цинка и селена.

Оценка выраженности кариопатологии у страдающих акне и практически здоровых подростков в зависимости от содержания тяжёлых металлов в объектах окружающей среды. Одним из признаков генотоксичности тяжёлых металлов является их способность при хронической интоксикации инициировать в чувствительных к их воздействию клетках скрытую генетическую нестабильность. Признаками скрытой генетической нестабильности является наличие в клетках микроядер, которые образуются из хромосомных фрагментов или целых хромосом, не включившихся в состав ядра в ходе митоза из-за отсутствия центромеры или повреждения волокон веретена деления или самой центромеры.

При оценке результатов использования микроядерного теста для выявления скрытой генетической нестабильности, выявлена прямая зависимость выраженности кариопатологии от более высокого уровня тяжёлых металлов: причем, как в группе страдающих акне подростков, так и в контрольной группе (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели микроядерного теста клеток буккального эпителия у страдающих акне подростков и подростков контрольной группы: зависимость от уровня тяжёлых металлов, ‰, М± σ

Группы обследованных подростков	Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	Высокий уровень ТМ	Нормальный уровень ТМ	Высокий уровень ТМ	Нормальный уровень ТМ
Подростки мужского пола	52,3±12,4*	24,5±6,2*	36,1±6,8	19,2±11,3
Подростки женского пола	53,1±14,2*	25,6±5,7*	35,3±5,4	21,3±9,8

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы статистически достоверны, $p < 0,01$; ТМ – тяжелые металлы.

Оказалось, что в группах страдающих акне подростков эта зависимость более выражена – количество клеток буккального эпителия с микроядрами у подростков с повышенным уровнем тяжелых металлов в два раза превышала этот показатель у подростков с нормальным уровнем тяжёлых металлов. Роль факта наличия акне у подростков также несомненна так, как различия в выраженности кариопатологии у

страдающих акне подростков в сравнении с подростками из контрольной группы статистически достоверны ($p < 0,01$).

Используя критерии дерматологического индекса акне (ДИА), в процессе выполнения исследования дополнительно проанализировали характер распределения страдающих акне подростков обоего пола и разного возраста по тяжести клинического течения заболевания в зависимости от наличия или же отсутствия признаков генотоксичности тяжёлых металлов (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение подростков по тяжести клинического течения акне, оцениваемой по критериям ДИА: зависимость от наличия или же отсутствия признаков генотоксичности, %

Легкая степень проявлений акне				Средняя степень проявлений акне				Тяжелая степень проявлений акне			
ГТ		Нет ГТ		ГТ		Нет ГТ		ГТ		Нет ГТ	
Возраст, лет											
13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
Подростки мужского пола											
21	18	35	25	55	65	53	67	24	17	12	8
Подростки женского пола											
14	24	22	38	65	59	68	51	21	17	10	11

Примечание: ГТ – признаки генотоксичности; Нет ГТ – отсутствие признаков генотоксичности

Среди подростков с легкой и средней степенью течения акне, зависимость клинических проявлений от наличия у обследованных подростков признаков генотоксичности тяжёлых металлов практически отсутствует. Однако с возрастанием тяжести клинического течения акне (тяжелая степень) эта зависимость прослеживается практически во всех подгруппах подростков (как по полу, так и по возрасту). Среди обследованных доля подростков с тяжелой формой акне и признаками генотоксичности практически в два раза выше доли подростков с тяжелым течением акне без признаков генотоксичности.

Таким образом, можно констатировать, что из числа всех обследованных подростков, признаки скрытой нестабильности генома были выявлены в клетках буккального эпителия 128 страдающих акне подростков и лишь у 55 подростков контрольной группы, что, соответственно, составляет 22 % и 9 % от общей численности. Необходимо отметить также, что признаки генетической нестабильности клеток значительно чаще (приблизительно в 2 раза) были выявлены у подростков, проживающих в экологически менее благополучных Химкинском и Подольском районах, в сравнении с проживающими в поселке Власиха Одинцовского района.

Оценка влияния тяжёлых металлов на процесс полового созревания страдающих акне подростков. При анализе средних значений зафиксированных уровней (концентраций) половых гормонов у страдающих акне подростков как женского, так и мужского пола, имеющих повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, статистически значимых изменений уровня гормонов в сравнении с их уровнем у подростков соответствующей контрольной подгруппы,

не выявили, хотя незначительные изменения в уровне (концентрации) ряда гормонов среди подростков названных клинических подгрупп наблюдались.

В то же время, у страдающих акне подростков мужского пола без признаков повышения тяжелых металлов в 13-14-летнем возрасте определялся более низкий уровень в сыворотке крови лютеинизирующего гормона на 14% ($25,4 \pm 5,4$ мЕД/мл), пролактин на 25% ($171,2 \pm 14,5$ мЕД/мл) и более высокий уровень тестостерона на 34% ($11,4 \pm 3,6$ нмоль/л) чем у подростков контрольной группы того же возраста. При этом, существенные различия в уровне эстрадиола в крови подростков из разных клинических подгрупп отсутствовали. Также в 13-14-летнем возрасте у страдающих акне подростков женского пола, без повышенного содержания тяжелых металлов определялись на 26% более низкие показатели лютеинизирующего гормона ($3,6 \pm 1,2$ мЕД/м), на 16% эстрадиола ($346,5 \pm 29,5$ нмоль/л) и более высокий уровень тестостерона на 35% ($2,4 \pm 0,5$ нмоль/л) и на 38% кортизола ($518,7 \pm 41,2$ нмоль/л) чем у практически здоровых подростков женского пола аналогичного возраста.

Результаты оценки полового развития подростков свидетельствуют, что у страдающих акне подростков, имеющих повышенный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, изменения признаков, характеризующих половое развитие, как у женщин, так и у мужчин, оказываются гораздо менее выраженными, чем у подростков без повышения концентрации тяжелых металлов, что позволяет предположить у подростков без высокой концентрации тяжелых металлов более значимую роль классического – гормонально-регуляторного механизма формирования акне, где ключевым звеном патогенеза акне, является именно дисбаланс гонадотропных гормонов.

Сравнительная характеристика показателей гемограммы и иммунологического статуса страдающих акне и практически здоровых подростков с повышенным и нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос. Результаты оценки состояния клеточного иммунитета, у обследуемых подростков как мужского, так и женского пола свидетельствуют, что средний показатель лейкоцитов в периферической крови у страдающих акне подростков обеих возрастных групп, имеющих нормальное содержание тяжелых металлов в пробах волос, достоверно выше, чем у подростков аналогичного возраста контрольной группы, при этом не выходит за пределы референсных значений.

При оценке иммунологического статуса подростков мужского пола, установили, что для подростков с повышенным содержанием тяжелых металлов в сравнении с подростками, не имеющими их повышенного содержания в пробах волос, характерны снижение в периферической крови числа и процентного содержания Т-лимфоцитов и повышение числа В-лимфоцитов. Для подростков мужского пола обеих возрастных групп, страдающих акне, но не имеющих повышенного содержания тяжелых металлов в пробах волос, характерно снижение в периферической крови числа и доли CD3+CD4+ лимфоцитов – Т-хелперов (на 23 и 25 %, соответственно), относительно этих значений у практически здоровых подростков. Из всех изменений параметров клеточного иммунитета у подростков женского пола следует отметить более низкие показатели абсолютного и относительного количества лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+ относительно подростков контрольной группы, т.е. тенденцию к развитию субпопуляционной лимфопении.

Разнонаправленный дисбаланс Т-лимфоцитов с фенотипическими маркерами Т-хелперов и Т-киллеров, выражается в существенном увеличении (на 30 % относительно контрольной группы) значения иммунорегуляторного индекса (ИРИ) – $CD3+CD4+/CD3+CD8+$.

Таким образом, основным проявлением изменений клеточной иммунореактивности у страдающих акне подростков обоего пола оказалось формирование субпопуляционного фенотипического дисбаланса лимфоцитов, что является очевидным признаком развития у обследованных подростков приобретенной (вторичной) дисфункции иммунной системы.

При определении у подростков как мужского пола, так и женского страдающих акне с повышенным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос, показателей гуморального иммунитета были зафиксированы статистически значимо более высокие показатели уровня (концентрации) в сыворотке крови иммуноглобулина IgA-класса (на 12 и 18%) относительно подростков аналогичной контрольной группы и относительно страдающих акне подростков, не имеющих увеличения содержания тяжёлых металлов в пробах волос.

Результаты исследования показателей цитокинового профиля подростков, имеющих повышенное содержания тяжёлых металлов в пробах волос, свидетельствуют, что для них характерно: увеличение уровня (концентрации) в сыворотке крови «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов – IL-4 и IL-10, и, напротив, уменьшение «провоспалительных» (иммуноактивационных) цитокинов – TNF α ($p<0,01$) и IL-8, а также уменьшение интеграционно-регуляторных (иммуноактивационных) цитокинов – IL-2 и IFN γ . При этом, у страдающих акне подростков с повышенным содержанием в пробах волос тяжёлых металлов определялось увеличение содержания в сыворотке крови иммуносупрессорного цитокина IL-4 и уменьшение содержания иммуноактивационных цитокинов – TNF α и IFN γ в сравнении со страдающими акне подростками, имеющими нормальный уровень тяжёлых металлов в пробах волос.

Очевидно, что характерные особенности нарушений цитокиновой регуляции у страдающих акне подростков с повышенным или же нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос имеют все признаки формирующейся вторичной дисфункции иммунной системы.

Оценка состояния биохимического гомеостаза страдающих акне и практически здоровых подростков с повышенным и нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос. Анализ показателей биохимического гомеостаза контингента обследованных подростков мужского пола, не имеющих повышенного содержания тяжёлых металлов в пробах волос, показал, что в подгруппе страдающих акне подростков мужского пола в сравнении с подростками контрольной подгруппы были зафиксированы более высокие показатели креатинина и глюкозы, а также, более низкие значения активности аланиновой аминотрансферазы в сыворотке крови. В частности, у страдающих акне 13–14 летних подростков мужского пола значения содержания креатинина были на 36 % достоверно выше ($p<0,01$), глюкозы на 20 % достоверно выше ($p<0,01$), а активность аланиновой аминотрансферазы на 8 % достоверно ниже ($p<0,01$), чем у подростков аналогичного возраста контрольной подгруппы. В тоже время у страдающих акне подростков женского пола с нормальным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос в сравнении с подростками аналогичной контрольной

подгруппы было достоверно повышено содержание креатинина и глюкозы в сыворотке крови. В частности, у 13–14 летних страдающих акне подростков женского пола показатели содержания в сыворотке крови креатинина и глюкозы достоверно увеличены ($p < 0,01$), а активность аланиновой аминотрансферазы, напротив, достоверно снижена на 24 % в сравнении с подростками группы контроля. При этом у 15–17 летних страдающих акне подростков женского пола показатели содержания в сыворотке крови креатинина и глюкозы также достоверно повышены – на 37 % и 27 %, соответственно ($p < 0,01$), а активность аланиновой аминотрансферазы, напротив, на 22 % достоверно снижена в сравнении с практически здоровыми подростками аналогичного возраста ($p < 0,01$). Перечисленные выше показатели биохимического гомеостаза подростков как женского, так и мужского пола находились в пределах референтных значений нормативного диапазона.

Взаимосвязи изменений микроэлементного баланса и параметров эндокриноиммунной регуляции при акне подростков: разработка прогностического алгоритма формирования и клинического течения заболевания у подростков в период пубертата при воздействии тяжелых металлов как экотоксикантов. Результаты, полученные при проведении исследования, позволяют предполагать наличие, по крайней мере, двух различных механизмов формирования и прогрессирования акне у обследованных контингентов подростков. Первый механизм, который можно определить, как классический или гормональный, обусловлен превалированием в патогенезе акне нарушений эндокринной регуляции гонадотропных гормонов. Второй механизм формирования и прогрессирования акне у обследованных подростков обусловлен преобладанием в патогенезе акне вклада феномена дерматотоксичности металлополлютантов – тяжёлых металлов: свинца, ртути, кадмия и сопутствующего микроэлементного дисбаланса.

Таблица 5 – Корреляционные взаимосвязи показателей микроядерного теста, параметров элементного и критериев иммунного статусов у страдающих акне подростков женского пола

Показатель	M	σ	Se	Zn	Pb	Hg	МЯ	Tc	ИРИ
Se	0,58	0,31	1,00	0,55	-0,74	-0,39	-0,78	-0,58	-0,68
Zn	120,49	16,63	0,55	1,00	-0,42	-0,25	-0,52	-0,42	-0,38
Pb	3,17	1,52	-0,74	-0,42	1,00	0,41	0,69	0,53	0,62
Hg	2,70	0,51	-0,39	-0,25	0,41	1,00	0,33	0,32	0,26
МЯ	46,0	16,55	-0,78	-0,52	0,69	0,33	1,00	0,54	0,63
Tc	11,84	3,52	-0,58	-0,42	0,53	0,32	0,54	1,00	0,52
ИРИ	1,41	0,12	-0,68	-0,38	0,62	0,26	0,63	0,52	1,00

Клиническая картина акне у подростков не всегда позволяет дифференцировать превалирующий механизм формирования и прогрессирования заболевания, в то время как разработка алгоритма определения у конкретных лиц превалирующего механизма формирования акне позволит назначать пациентам более эффективную патогенетическую терапию. Для выявления превалирующего механизма формирования и прогрессирования заболевания у страдающих акне подростков обоего пола с помощью корреляционного анализа определили семь

критериев: содержание жизненно необходимых микроэлементов селена (Se) и цинка (Zn), содержание тяжелых металлов свинца (Pb) и ртути (Hg) в пробах волос, количество микроядер в клетках буккального эпителия (Мя), содержание тестостерона (Тс) в сыворотке крови и значение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (таблицы 5, 6).

Таблица 6 - Корреляционные взаимосвязи показателей микроядерного теста, параметров элементного и критериев иммунного статусов у страдающих акне подростков мужского пола

Показатель	М	σ	Se	Zn	Pb	Hg	МЯ	Тс	ИРИ
Se	0,55	0,18	1,00	0,52	-0,48	-0,62	-0,52	-0,52	0,66
Zn	138,66	15,97	0,52	1,00	-0,56	-0,77	-0,54	-0,60	0,81
Pb	3,56	1,62	-0,48	-0,56	1,00	0,74	0,67	0,41	-0,76
Hg	3,35	1,12	-0,62	-0,77	0,74	1,00	0,72	0,60	-0,94
МЯ	43,47	15,40	-0,52	-0,54	0,67	0,72	1,00	0,41	-0,73
Тс	11,82	4,06	-0,52	-0,60	0,41	0,60	0,41	1,00	-0,61
ИРИ	6,22	5,68	0,66	0,81	-0,76	-0,94	-0,73	-0,61	1,00

Для разработки такого прогностического алгоритма, провели дискриминантный анализ ряда показателей, которые описаны далее. С учетом цели настоящего исследования были рассмотрены две генеральные совокупности показателей, характеризующие морфофункциональное состояние организма обследованных контингентов подростков, с различными механизмами формирования акне.

Значения коэффициентов дискриминантной функции для страдающих акне подростков женского пола представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Значения коэффициентов дискриминантной функции для распознавания группы 1 (с токсическим механизмом формирования акне) и группы 2 (с гормональный механизм формирования акне) у подростков женского пола

Показатель	Значение коэффициентов	
	G_1:1 p=0,767	G_2:2 p=0,754
Se, мкг/г	-1,461	38,35
Zn, мкг/г	0,542	0,61
Pb, мкг/г	3,88	0,59
Hg, мкг/г	19,08	16,14
МЯ,	0,81	0,58
Тс	1,80	1,14
ИРИ	235,45	193,21
Константа	-280,04	-218,71

В варианте расчета дискриминантной функции информативность оказалась достаточно высокой - 75% (p<0,001).

В данном случае:

$$1) F(x) = -1,46X_1 + 0,54X_2 + 3,88X_3 + 19,08X_4 + 19,08X_5 + 0,81X_6 + 1,8X_7 - 280,04 \quad (\text{для группы 1});$$

$$2) F(x) = 38,35X_1 + 0,61X_2 + 0,59X_3 + 16,14X_4 + 0,58X_5 + 1,14X_6 + 193,21X_7 - 218,71 \quad (\text{для группы 2}),$$

где X_1 – Селен,

X_2 – Цинк,

X_3 – Свинец,

X_4 – Ртуть,

X_5 – МЯ,

X_6 – Тестостерон,

X_7 – ИРИ

Значения коэффициентов дискриминантной функции для страдающих акне подростков мужского пола представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Значения коэффициентов дискриминантной функции для распознавания группы 1 (с токсическим механизмом формирования акне) и группы 2 (с гормональный механизм формирования акне) у подростков мужского пола

Показатель	Значение коэффициентов	
	G_1:1 p=0,785	G_2:2 p=0,812
Se, мкг/г	46,026	71,363
Zn, мкг/г	1,732	2,159
Pb, мкг/г	0,597	-1,294
Hg, мкг/г	29,048	20,209
МЯ,	0,245	0,152
Тс	2,640	2,740
ИРИ	8,744	47,144
Константа	-215,849	-531,488

В варианте расчёта дискриминантной функции информативность оказалась также достаточно высокой — более 75% ($p < 0,001$). В данном случае:

$$F(\text{tox}) = 46,02X_1 + 1,73X_2 + 0,59X_3 + 29,04X_4 + 0,24X_5 + 2,64X_6 + 8,74X_7 - 215,84$$

(для группы 1);

$$F(\text{horm}) = 71,36X_1 + 2,15X_2 - 1,29X_3 + 20,21X_4 + 0,15X_5 + 2,74X_6 + 47,14X_7 - 531,48$$

(для группы 2).

При $F(\text{tox}) > F(\text{horm})$, следует относить обследуемого подростка к группе лиц с преимущественно токсическим механизмом формирования акне, и наоборот при $F(\text{horm}) > F(\text{tox})$, – к группе лиц с преимущественно гормональным механизмом.

Разработанные решающие правила дифференциации групп обследованных подростков с использованием критериев микроэлементного статуса, биохимических, иммунологических и цитогенетических показателей обеспечивают точность прогноза более 75 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги работы. Результаты проведенного исследования позволили выявить наличие двух различных механизмов формирования и прогрессирования акне у обследованных контингентов подростков. Первый механизм, который можно

определить, как классический или гормональный, обусловлен превалированием в патогенезе акне нарушений эндокринной регуляции полового созревания подростков гонадотропными гормонами. Второй механизм формирования и прогрессирования акне у обследованных подростков обусловлен преобладанием в патогенезе акне вклада феномена дерматотоксичности тяжёлых металлов: свинца, ртути, кадмия, а также сопутствующего микроэлементного дисбаланса. В тоже время клиническая картина акне у подростков не позволяет дифференцировать превалирующий механизм формирования и прогрессирования заболевания. Для повышения эффективности дифференциальной диагностики акне по превалирующему патогенетическому механизму целесообразно разработать соответствующий алгоритм определения у конкретных лиц значимости в патогенезе тех или иных этиопатогенетических факторов, что позволит назначать пациентам и более эффективную патогенетическую терапию. Для решения этой задачи рассмотрены две генеральные совокупности показателей, определяющие морфофункциональное состояние организма и характеризующую группу подростков с различными механизмами формирования акне.

В связи с научно обоснованным повышением эффективности дифференциальной диагностики при использовании разработанного прогностического алгоритма формирования и клинического течения акне, целесообразно его использование при обследовании подростков с этим заболеванием.

Перспективы дальнейшей разработки темы настоящего исследования заключаются в совместных научных разработках дерматовенерологов и токсикологов по совершенствованию подходов профилактики, диагностики и терапии акне с учетом роли тяжелых металлов как экотоксикантов в этиопатогенезе данного заболевания и развития различных клинических форм его протекания.

ВЫВОДЫ

1. Территории проживания обследованных подростков различались по уровню загрязнения тяжёлыми металлами. Разовые и среднегодовые концентрации ртути, свинца, никеля хрома и кадмия в атмосферном воздухе и почве Подольского и Химкинского районов определялись статистически значимо выше, чем в Одинцовском районе, но при этом существенно не отличались от значений крупных промышленных городов.
2. Частота встречаемости повышенного содержания в пробах волос тяжёлых металлов: ртути на 32 %, свинца на 24 %, кадмия на 23 % выше, у подростков с акне, чем среди практически здоровых подростков. Пониженное содержание в пробах волос эссенциальных металлов: селена на 16 %, цинка на 10 % встречается чаще среди подростков с акне, чем у практически здоровых подростков. Результаты исследования содержания перечисленных металлов в моче обследованных подростков полностью подтверждают установленные закономерности микроэлементного дисбаланса.
3. Свинец, ртуть, кадмий при накоплении в организме подростков способны формировать скрытую нестабильность генома, проявляющуюся развитием кариопатологии. При обследовании подростков с использованием микроядерного теста признаки кариопатологии диагностировались у 42 % страдающих акне

подростков и лишь – у 19 % практически здоровых лиц, что позволяет предполагать наличие у подростков взаимосвязи генотоксичности и дерматотоксичности тяжёлых металлов.

4. При тяжелой форме акне доля подростков обоего пола с признаками генотоксичности тяжёлых металлов в два раза выше, чем подростков без признаков. При легком и среднем течении акне зависимость клинических проявлений от наличия у обследованных подростков признаков генотоксичности тяжёлых металлов практически отсутствует.

5. У подростков обоего пола с нормальным содержанием тяжелых металлов в биосредах формирование акне связано с изменениями регуляции гонадотропных гормонов и полового созревания.

6. Для страдающих акне подростков обоего пола с повышенным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос характерно развитие вторичной дисфункции иммунной системы: в виде токсикогенного лейкоцитоза (у 21–26 % обследованных подростков мужского пола и у 11–21 % подростков женского пола), дисбаланса клеточного и цитокинового звеньев иммунной системы, повышение уровня иммуноглобулина IgA-класса в сыворотке.

7. У подростков мужского пола с нормальным уровнем исследованных металлов наблюдалось снижение Т-хелперов с фенотипом CD3+CD4+, а у подростков женского пола снижение показателей лимфоцитов Т-киллеров с фенотипом CD3+CD8+.

8. Повышенное содержание тяжёлых металлов в организме подростков, страдающих акне сопровождалось уменьшением содержания эссенциальных микроэлементов - селена и цинка, существенным увеличением содержания в сыворотке крови иммуносупрессорных цитокинов – IL-4 и IL-10, уменьшением содержания «провоспалительных» цитокинов: TNF α и IL-1, IL-8 и интегративно-регуляторных цитокинов с выраженными иммуноактивационными эффектами – IL-2 и IFN γ .

9. Повышенное содержание тяжелых металлов в биосредах подростков, страдающих акне, сопровождалось статистически достоверным увеличением активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, повышением уровня общего белка в сыворотке крови; уменьшением содержания глюкозы и креатинина, снижением количества мочевины в сыворотке крови в сравнении с подростками с нормальным содержанием тяжёлых металлов.

10. Установлены сильные обратные корреляционные связи между содержанием в пробах волос обследуемых подростков свинца и ртути с уровнем цинка и селена и значением иммунорегуляторного индекса, сильные прямые корреляционные связи между содержанием в пробах волос селена и цинка с значением иммунорегуляторного индекса.

11. Наиболее информативными показателями, определяющими превалирование токсического или гормональноиммунного механизма в формировании и клиническом течении акне у подростков, являются: содержание свинца и ртути, жизненно необходимых микроэлементов – селена и цинка, количество микроядер в клетках буккального эпителия, содержание тестостерона в сыворотке крови и значение иммунорегуляторного индекса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случаях выявления акне при прохождении подростками медицинских осмотров необходимо дополнительно мониторировать их микроэлементный статус, включая определение эссенциальных микроэлементов – селена, цинка и тяжёлых металлов – свинца, ртути, кадмия в пробах волос, а также осуществлять контроль показателей полового развития, обследуемых по шкале J. M. Tanner.
2. У страдающих акне подростков при наличии признаков скрытой нестабильности генома необходимо проводить расширенное медицинское обследование (например, по необходимости определения уровня гонадотропных гормонов и параметров иммунного статуса), что позволит диагностировать нарушения баланса гормональноиммунной регуляции на протяжении периода пубертата и подтвердить или исключить возможность негативного влияния тяжёлых металлов на микроэлементный баланс организма и состояние гормональноиммунной регуляции.
3. При обследовании подростков, страдающих акне, целесообразно применять разработанный прогностический алгоритм, что позволит дифференцировать обследуемых лиц по превалирующему патогенетическому механизму прогрессирования заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ

1. **Пильник, Е.Н.** Физиологические особенности полового созревания у подростков, страдающих угревой болезнью / Е.Н. Пильник, А.О. Пятибрат, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 69-74.
2. **Пильник, Е.Н.** Особенности регуляции иммунитета и полового развития у девочек, страдающих угревой болезнью / Е.Н. Пильник, А.О. Пятибрат, А.В. Апчел, П.Д. Шабанов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 61, № 1. – С. 63-67.
3. **Пильник, Е.Н.** Особенности полового развития, иммунного статуса и биохимических показателей у мальчиков, страдающих угревой болезнью / Е.Н. Пильник, Д.В. Заславский, А.О. Пятибрат // Педиатр. – 2020. – № 4. – С. 29-36
4. **Пильник, Е.Н.** Роль антропогенных дерматотоксикантов в формировании угревой болезни у подростков / Е.Н. Пильник, Л.Е. Дерягина, В.Л. Рейнюк, А.О. Пятибрат // Экология человека. – 2023. – № 3. – С. 199-211.
5. Рейнюк, В.Л. О совершенствовании диагностики химической патологии на основе биомониторинга / В.Л. Рейнюк, Л.В. Луковникова, В.К. Козлов, Ю.В. Яцеленко, **Е.Н. Пильник** // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2023. Т. 24. № 1. С. 1033-1048

Другие публикации

1. **Пильник, Е.Н.** Физиологические особенности полового созревания у подростков, страдающих угревой болезнью / Е.Н. Пильник, А.О. Пятибрат, П.Д. Шабанов // Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские технологии: материалы международной научно-практического конгресса. – СПб., 2017. – С. 235-236.

2. **Пильник, Е.Н.** Особенности гуморальной регуляции, биохимического гомеостаза и иммунного статуса у девочек подростков с угревой болезнью / Е.Н. Пильник, П.Д. Шабанов // «Никифоровские чтения-2017: передовые отечественные и зарубежные медицинские технологии»: Материалы научно-практической конференции с международным участием – СПб.: «Политехника-принт», 2017. – С. 167 -168.
3. **Пильник, Е.Н.** Особенности полового созревания и иммунного статуса школьников, страдающих угревой болезнью / Е.Н. Пильник, Н.С. Цикунова, А.О. Пятибрат // материалы: III Всероссийской молодёжной конференции с международным участием «Нейробиология интегративных функций мозга»: сб. материалов / СПб, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 2017. – С. 185-187.
4. **Пильник, Е.Н.** Взаимосвязь угревой болезни с нарушениями полового развития иммунного статуса и биохимических показателей у подростков. / Е.Н. Пильник, Д.В. Заславский, А.О. Пятибрат // Многопрофильная клиника XXI века. инновации и передовой опыт: материалы X международной научной конференции / под ред. чл.-корр. РАН проф. Алексанина С.С. – СПб.: ООО «ИПЦ «Измайловский», 2021. – С. 266 – 268.
5. **Пильник, Е.Н.** Алгоритм определения превалирования токсической или гуморальной этиологии в патогенезе угревой болезни у подростков / Е.Н. Пильник, В.Л. Рейнюк, А.О. Пятибрат // Многопрофильная клиника XXI века. инновации и передовой опыт: материалы XII международной научной конференции / под ред. чл.-корр. РАН проф. Алексанина С.С. – СПб.: ООО «СатисЪ», 2023. – С.170-171.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААС – атомно-абсорбционная спектрометрия
 АКТГ – адренокортикотропный гормон
 АлАТ – аланинаминотрансфераза
 АНА – антинуклеарные антитела
 АсАТ – аспаратаминотрансфераза
 ГТ – генотоксичность
 ДГЭА-SO₄ – дегидроэпиандростеронсульфат
 ИРИ – иммунорегуляторный индекс
 ИСП-МС – метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой
 ИФА – иммуноферментный анализ
 КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон
 МСГ – меланоцитстимулирующий гормон
 МЯ – микроядра
 НЭЖК – незатерифицированные жирные кислоты
 ОХС – общий холестерин
 ПАУ – полициклические ароматические углеводороды
 СОЗ – стойкие органические загрязнители
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СПКЯ – синдром поликистозных яичников
 СССГ – секс-стероид-связывающий глобулин
 ТБО – твердые бытовые отходы
 ТГ – триглицериды
 ТМ – тяжёлые металлы

Tc – тестостерон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС – центральная нервная система

ЦП – цветовой показатель крови

CTL – цитотоксические лимфоциты

GAGS – Global Acne Grading System

Ht – гематокрит (гематокритное число крови)

IFCC – International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IFN γ – интерферон гамма

Ig – иммуноглобулины

IL – интерлейкины

MHC – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)

NK – натуральные киллеры

TNF α – фактор некроза опухоли альфа