

ISSN 1028-7221

Том 9 (18), Номер 1 (1)

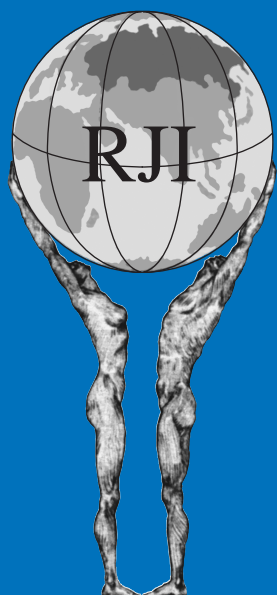
Апрель 2015

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

**РОССИЙСКИЙ  
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**RUSSIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY**

**RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES**



<http://www.naukaran.ru>



НАУКА

*Российская академия наук*

# РОССИЙСКИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## Russian Journal of Immunology

**Том 9 (18) №1 (1) 2015 Апрель**

Журнал основан в 1996 г.  
Выходит 4 раза в год  
ISSN 1028-7221

*Журнал издается под руководством отделения биологических наук РАН  
при участии Российского научного общества иммунологов*

*Главный редактор*  
В.А. Черешнев

*Редакционная коллегия:*

В.А. Козлов (*зам. главного редактора*),  
И.Г. Козлов (*зам. главного редактора*), А.П. Ризопулу (*отв. секретарь*), Г.А. Бочаров,  
Ф.Ю. Гариб, З.Г. Кадагидзе, Э.В. Карамов (*зам. главного редактора*),  
А.В. Караулов, Е.А. Корнева, Н.В. Медуницин, С.А. Недоспасов,  
И.В. Нестерова, Р.В. Петров, А.В. Полевщиков, А.П. Продеус, Р.И. Сепиашвили,  
А.С. Симбирцев, Н.Ю. Сотникова, А.А. Тотолян, Т.Г. Федоскова, И.С. Фрейдлин, Р.М. Хаитов,  
С.Б. Чекнёв, М.В. Черешнева

*Редакционный совет:*

А.Я. Арион, И.П. Балмасова, А.Н. Глушков, И.С. Гущин, М.В. Дегтярева,  
Н.А. Зорин, И.П. Корюкина, В.М. Манько, А.А. Михайлова, Г.А. Невинский,  
Ю.С. Оводов, М.Б. Раев, С.Ю. Родионов, А.Г. Румянцев,  
Л.П. Сизьякина, И.А. Тузанкина, В.С. Ширинский, К.В. Шмагель

*Международный редакционный совет (по согласованию)*

И. Беляков (США), Г.Н. Дранник (Украина), Д.К. Новиков (Белоруссия),  
А. Полторацк (США), А. Руденский (США), М.С. Vene (Франция),  
J.L. Fahey (США), М. Sela (Израиль), Н. Stockinger (Австрия)

*Адрес редакции:* 119991 ГСП-1 Москва В-334 Ленинский проспект, 32а, каб. 423  
Тел.: 8-903-567-0714, Факс: (495) 434-6212  
E-mail: ruimm@yandex.ru

**Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК  
для публикации научных результатов диссертации на соискание  
ученой степени кандидата и доктора наук**

**Журнал цитируется в Chemical Abstracts, Index Medicus/Medline/PubMed**

Москва  
Издательство "Наука"

## АНАЛИЗ АПОПТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ РЕПРОТОКСИКАНТОВ

Долгих О. В.<sup>1,2,3</sup>, Зайцева Н. В.<sup>1,2</sup>, Дианова Д. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; <sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет; <sup>3</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Россия

Химические загрязнители производственной среды являются значимыми факторами риска для репродуктивного здоровья работающих вследствие нарушения иммунологической реактивности. У обследуемых женщин выполнена количественная оценка уровня экспрессии маркеров, участвующих в реализации апоптоза. Идентифицировано статистически значимое ( $p < 0,05$ ) угнетения факторов, опосредующих TNF-зависимый и p53-зависимый апоптоз у женщин фертильного возраста, имеющих производственный контакт с акрилонитрилом.

Апоптоз занимает ведущее место в эмбриогенезе и инволюции тканей, в поддержании клеточного баланса в физиологических условиях и при удалении клеток с генетическими повреждениями, при лучевых повреждениях, росте и терминальной дифференцировке, он запрограммирован в развитии организма, включая рождение и старость, здоровье и болезнь [5]. Физиологическая гибель клеток происходит в тканях всего организма, в том числе и в органах женской репродуктивной системы [4]. Регуляция (активация или ингибирование) апоптоза определяется балансом сдерживающих и активирующих факторов, в том числе и химическими загрязнителями производственной среды [1, 2, 3]. В последнее время стало ясно, что дисбаланс между пролиферативной активностью клеток и запрограммированной клеточной смертью ведет к патологическим изменениям органов и тканей. Очевидно, в настоящий период все более актуальной становится проблема оценки влияния химических факторов производственной среды на апоптотическую активность клетки для ранней диагностики и прогнозирования формирования нарушений репродуктивной системы.

**Цель работы** – оценить апоптотическую активность лимфоцитов у женщин, работающих в условиях воздействия акрилонитрила.

**Материалы и методы.** Всего, включая группу контроля, обследовано 62 женщины. Группа наблюдения – 22 женщины в возрасте от 27 до 37 лет, работающие на предприятии по про-

изводству АБС-пластика, синтетического каучука (бутадиена), синтетических волокон и полимеризационных пластмасс, при изготовлении которых используется акрилонитрил. Акрилонитрил входит в перечень вредных производственных факторов, опасных для репродуктивного здоровья человека. Контрольную группу составили 40 женщин в возрасте от 20 до 40 лет, не имеющих контакта с производственными вредностями. Контрольная группа и группа наблюдения формировались по одним и тем же критериям включения/исключения, кроме наличия или отсутствия контакта с производственными вредностями. Идентификацию мембранных маркеров апоптоза, определение экспрессии внутриклеточного белка, детекцию апоптоза проводили на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» («BD», USA). Для определения уровня экспрессии CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> (FAS) использовали цитофлуориметрический метод, основанный на взаимодействии соответствующих моноклональных антител (МКАТ) с мембранным рецептором на лимфоцитах («BD», USA). Определение внутриклеточного маркера апоптоза – p53-протеина, проводилось с помощью МКАТ против белка p53 «Becton Coulter» («BC», USA). Уровень апоптоза лимфоцитов определяли с помощью окрашивания аннексином V-FITC (Annexin V-FITC) и 7-аминоактиномицином D (7-AAD) согласно протоколу фирмы-производителя («BC», USA). Цитокины (TNF $\alpha$ ) определяли с помощью иммуноферментного

анализа (тест-системы фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск) на анализаторе «Elx808IU» (Biotek, USA). Для выбора критериев оценки значимости межгрупповых различий средних проверяли соответствие формы выборочных распределений нормальному, используя критерий  $\chi^2$ , а также контролировали равенство генеральных дисперсий с помощью F-критерия Фишера. В случае отклонения от нормального распределения, для сравнения данных использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. При соответствии данных нормальному распределению использовали *t*-критерий Стьюдента. Результаты исследования представлены в виде среднего значения (*M*) и ошибки средней (*m*) изученных показателей. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (*p*), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05.

**Результаты обследования.** Анализ иммунограмм всех обследованных выявил, что у женщин группы наблюдения статистически значимо снижено процентное содержание CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $3,20 \pm 0,36\%$ ,  $p = 0,005$ ), экспрессия внутриклеточного белка p53 ( $1,36 \pm 0,97\%$ ,  $p = 0,045$ ), количество Annexin V-FITC<sup>+</sup>-AAD<sup>-</sup>-клеток ( $0,84 \pm 0,40\%$ ,  $p = 0,005$ ) относительно анализируемых показателей у обследуемых контрольной группы (CD25<sup>+</sup>:  $7,82 \pm 0,39\%$ ; p53:  $3,31 \pm 0,27\%$ ; Annexin V-FITC<sup>+</sup>-AAD<sup>-</sup>:  $3,09 \pm 0,20\%$ ). Оценка цитокинового статуса продемонстрировал, что у женщин группы наблюдения статистически значимо снижена экспрессия TNF $\alpha$  ( $0,37 \pm 0,21$  пг/мл,  $p = 0,005$ ) по сравнению со значениями, полученными у обследуемых в группе контроля ( $1,56 \pm 0,15$  пг/мл). У женщин, работающих в условиях химического производства, процентное содержание CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $19,60 \pm 8,72\%$ ,  $p = 0,300$ ) идентифицировано в диапазоне контрольных значе-

ний (CD95<sup>+</sup>:  $34,17 \pm 4,26$ ). Вероятно, химические компоненты промышленного производства приводят к ингибированию апоптоза у обследуемых женщин, что нарушает систему контроля гомеостаза и способствует формированию дисфункции иммунной системы.

Таким образом, вследствие негативного воздействия химических факторов производственной среды (акрилонитрил) формируются особенности апоптотической реактивности женского организма: отмечается тенденция к снижению составляющих FAS-зависимого апоптоза (CD95-рецептор), статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снижается экспрессия маркера ранней активации (CD25-рецептор) и маркеров p53-зависимого (p53) и TNF $\alpha$ -зависимого (TNF $\alpha$ ) апоптоза, что в итоге статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снижает количество клеток, вступивших в апоптоз.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долгих О. В., Дианова Д. Г., Гугович А. М. Апоптоз у работающих в условиях экспозиции фенолами. Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова 2012, XIX, 1, 41–43.
2. Дианова Д. Г., Зайцева Н. В., Долгих О. В. Экспрессия фактора некроза опухоли у женщин в условиях экспозиции свинца и марганца. Российский иммунологический журнал. 2012, 6 (14), 2 (1), 45–47.
3. Долгих О. В., Кривцов А. В., Лыхина Т. С., Гугович А. М., Харахорина Р. А. Особенности иммунного и генетического статуса у женщин в условиях производства. Российский иммунологический журнал. 2012, 6 (14), 2 (1), 50–52
4. Зенкина В. Г. Значение апоптоза в яичниках при развитии некоторых заболеваний репродуктивной системы. Фундаментальные исследования 2011, 6, 227–230.
5. Ланин Д. В., Долгих О. В. Воздействие химических производственных факторов на иммунный статус женщин репродуктивного возраста. Вестник Уральской Медицинской академической науки 2011, 2/2 (35), 93–94.

### ANALYSIS OF THE APOPTOTIC ACTIVITY OF LYMPHOCYTES IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE UNDER THE CONDITIONS OF REPROTOXICANTS EXPOSURE

Dolgikh O. V.<sup>1,2,3</sup>, Zaitseva N. V.<sup>1,2</sup>, Dianova D. G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies";  
<sup>2</sup>Perm State National Research University; <sup>3</sup>Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia

**Abstract.** Chemical contaminants of working environment are significant risk factors for reproductive health of workers due to the violations of immunological reactivity. We performed a quantitative assessment of the expression level of markers involved in the apoptosis in surveyed women. We identified a statistically significant ( $p < 0.05$ ) inhibition of factors that mediate TNF-dependent and p53-dependent apoptosis in women of childbearing age who have occupational exposure to acrylonitrile.

## VII Всероссийская научная конференция «Иммунология репродукции»

### АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

#### А

Абдуллина А. З. 41  
 Абрамовских О. С. 21  
 Авилова О. В. 5  
 Авруцкая В. В. 5  
 Акуленко Е. О. 181  
 Алексеев В. Б. 55  
 Алиева А. И. 169  
 Амбалов Ю. М. 62, 64  
 Андреева В. О. 7  
 Андреева И. И. 9, 177  
 Анциферова Ю. С. 11, 35  
 Арджа А. Ю. 141  
 Атаниязова О. А. 100  
 Афонин А. А. 13  
 Ахмадулина Г. Х. 41  
 Ашурметов Р. И. 96

#### Б

Балашова Е. Н. 24  
 Бапаева Г. 15  
 Батрак Н. В. 17, 19  
 Батурина И. Л. 21  
 Бахтин А. В. 136, 141, 144  
 Беловолова Р. А. 22, 32  
 Беляева А. С. 24  
 Богуш Ж. А. 88  
 Болдырева Ю. С. 26  
 Бондарева М. П. 88  
 Борзова Н. Ю. 28  
 Бортникова О. Г. 88  
 Боташева Т. Л. 30  
 Брилева О. С. 32  
 Брусняк В. С. 64  
 Бубнова О. А. 51, 55  
 Быкова Л. П. 47

#### В

Ванько Л. В. 24, 134  
 Вдовина Н. А. 51, 55  
 Вереникина Е. В. 136  
 Виноградов С. Ю. 152  
 Вороненко И. И. 32  
 Воронин Д. Н. 35

Воронова С. Н. 132  
 Воропай А. А. 123  
 Вторушина В. В. 37, 115

#### Г

Гавриш С. А. 39  
 Газилова И. А. 129, 191, 196  
 Галимова Э. Ф. 41  
 Галимов Ш. Н. 41  
 Галкина Г. А. 123  
 Ганковская Л. В. 169  
 Гасиева М. А. 98  
 Герасимова Е. С. 84  
 Герунов Т. В. 43  
 Гизингер О. А. 45  
 Гимбут В. С. 30  
 Глухова Т. Н. 72, 75  
 Годовалов А. П. 47  
 Голубева Е. Л. 37, 115  
 Гольцова И. А. 90  
 Горбенко О. М. 185, 187  
 Гусарова Е. О. 45

#### Д

Даниелян Т. Ю. 47  
 Дегтярева А. С. 5, 49  
 Дианова Д. Г. 51, 58  
 Диго Р. Н. 84  
 Диндяев С. В. 53  
 Дитор М. П. 88  
 Долгих О. В. 55, 58  
 Долгополова А. В. 32  
 Долгополова О. Г. 32  
 Долгушина В. Ф. 121  
 Долгушин И. И. 60, 121  
 Донцов Д. В. 62, 64  
 Дорофеева Л. В. 185  
 Друккер Н. А. 66  
 Дугина О. Ю. 55  
 Дударева М. В. 68, 70  
 Дятлова Л. И. 72, 75

#### Е

Ергешева А. С. 77  
 Ермолова Н. В. 30, 79, 179

Ефремова Е. Ф. 88  
 Ешимбетова Г. 15  
 Ешимбетова Г.З. 82

## Ж

Жумадилова А. 15  
 Жумашов Б.С. 94, 96  
 Жумашов С.Н. 94, 96

## З

Забелина Н.Р. 84, 158  
 Зайнетдинова Л.Ф. 110  
 Зайцева Е.А. 84  
 Зайцева Н.В. 51, 58  
 Загора Г.И. 136, 141, 144  
 Заморина С.А. 86  
 Заруцкий С.А. 62  
 Захарова Л.А. 132  
 Захитдинова Н.С. 94  
 Зенкина З.В. 66  
 Зиганшин О.Р. 125, 127  
 Зимина Е.Ю. 45  
 Зинкина Е.В. 79  
 Златник Е.Ю. 136, 141, 144  
 Зотова В.В. 88  
 Зуева Е.Б. 90  
 Зурочка А.В. 90

## И

Иваненкова Н.И. 28  
 Иванова В.А. 136, 144  
 Извольская М.С. 132  
 Ионов О.В. 24  
 Ишигов И.А. 94, 96

## К

Кабулова И.В. 98  
 Кадырова Л.В. 28  
 Каландарова А.Н. 100  
 Каримова Д.Ф. 77  
 Касаткин Д.В. 53  
 Кашенцева М.М. 134  
 Кирсанов А.Н. 35  
 Кислов Е.О. 62, 64  
 Клещенко Е.И. 148  
 Климов В.В. 102  
 Ковалева С.В. 106, 148  
 Ковалев Д.А. 103  
 Колесникова Л.В. 79  
 Колесникова Н.В. 106, 108  
 Конопля А.А. 39  
 Конопля А.И. 39

Коряушкина А.В. 110  
 Кравцова Е.И. 108  
 Кравцова О.Е. 144  
 Кравченко Л.В. 5, 13, 113  
 Красильникова А.К. 11  
 Кречетова Л.В. 24, 37, 115  
 Кривцов А.В. 55  
 Крошкина Н.В. 17, 19  
 Крукиер И.И. 5, 49  
 Крутова В.А. 106  
 Кувандыков М.К. 94  
 Кудряшова А.В. 117, 119  
 Кулбаева С. 15  
 Кулешов В.М. 171  
 Курдин А.А. 64  
 Курносенко И.В. 121  
 Кухта О.И. 49  
 Куценко И.И. 108

## Л

Левкович А.Ю. 13, 113  
 Левкович М.А. 123, 179  
 Летяева О.И. 125, 127  
 Линде В.А. 13, 30, 66, 79, 179  
 Липатов И.С. 165, 194  
 Лобкова О.С. 26  
 Логинова О.А. 150  
 Ломатидзе Л.В. 148  
 Ломтатидзе Л.В. 106  
 Лысенко О.В. 183  
 Любченко О.А. 32  
 Ляпунов В.А. 129, 191, 196

## М

Макаров К.Ю. 185  
 Малышкина А.И. 11, 17, 19  
 Маринкин И.О. 185, 187  
 Маркарьян И.В. 79  
 Маркеева Д.А. 125  
 Маркелова Е.В. 130, 189  
 Маркова В.А. 110, 183  
 Матвеева Н.К. 24  
 Машталова А.А. 7  
 Мезенцева А.А. 121  
 Мезенцева Е.А. 21  
 Мельникова В.И. 132  
 Менжинская И.В. 134  
 Меньшинина А.П. 136  
 Метринский Я.Ю. 43  
 Микряков В.Р. 139  
 Микряков Д.В. 139