

ROLE OF INTERGENIC INTERACTIONS OF GENES OF INNATE IMMUNE RESPONSE IN THE FORMATION OF PREDISPOSITION TO INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Beliaeva S. V.^{1,2}, Evdokimov A. V.¹

¹Chelyabinsk State University; ²Chelyabinsk regional hemotransfusion station, Chelyabinsk, Russia

The analysis of intergenic interactions of genes of the innate immune response in patients with infiltrative tuberculosis was carried out via MDR method. It was found that most significant aspect in realization of phenotypic infiltrative tuberculosis in Russian population of Chelyabinsk region is the contribution of combinations of genes TNFA(-308)*A and IL-10(-1082)*G due to their synergistic interaction. To clarify the risk of the infiltrative forms' development in patients with tuberculosis genes IL-1 β (+3953)*C and TNFA(-238)*A can be used as additional markers.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЫЛИ И ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ШУМА

Долгих О. В.^{1,2,3}, Кривцов А. В.¹, Бубнова О. А.^{1,2}

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

Результаты генетического анализа полиморфизма генов выявили преимущественные нарушения у женского работающего контингента по критерию распространенности минорного аллеля генов 1 и 2 фаз детоксикации, нейро-эндокринной регуляции, функции жирового и энергетического обменов, генов иммунной регуляции и апоптоза. Белки иммунной регуляции (фактор некроза опухоли альфа, FAS-рецептор) и кандидатные аллели их генов рекомендуется использовать в качестве маркеров чувствительности и эффекта при оценке риска здоровью комбинации вредных производственных факторов (шум и пыль).

Ключевые слова: ген TNF альфа, ген FAS-рецептора, шум.

Актуальность. Необходимо развитие исследований и методического базиса в этом направлении для профилактического обеспечения путей защиты и стабилизации генома человека в условиях возрастающего загрязнения среды, в том числе производственной [1, 4]. Восприимчивость организма к воздействию средовых химических и физических факторов в значительной мере зависит от особенностей

генетических ассоциаций определяющих активность ферментов системы детоксикации ксенобиотиков и состояния компонентов иммунного ответа [4]. Актуальным на сегодняшний день является выделение маркерных иммунологических и генетических показателей, которые могут быть использованы в качестве ранних маркеров нарушений здоровья работающих [2, 3].

Цель работы – оценка иммуногенетических особенностей здоровья работающих на предприятии цветной металлургии Пермского края.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 66 человек, работающих на предприятии «Ависма» Пермского края. В указанную группу включены работники с профессиями: выбивщик титановой губки (ТГ) и сортировщик титановой губки (ТГ). В том числе 29 мужчин, 44% от общего числа группы (выбивщики ТГ) и 37 женщин, 56% от общего числа группы (все сортировщики ТГ). Средний возраст в группе наблюдения составляет $36,9 \pm 2,4$ года. Группу сравнения составили инженерно-технические работники (ИТР), численность группы – 52 человека (44,2% мужчин и 55,8% женщин), средний возраст которых составляет $36,3 \pm 1,4$ года, средний стаж $12,5 \pm 1,2$ года. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, стажу, этническому составу.

Исследовали следующие параметры иммунной системы: маркеры межклеточной иммунной регуляции фактор некроза опухоли, содержание карцинальных антигенов (СА724, СА199, ПСА, СА153), релаксина, эритропоэтина, гомоцистеина – методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем. Изучение маркеров клеточной дифференцировки методом проточной цитометрии – определение популяций и субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$, $CD16^+CD56^+$, $CD25^+$, $CD95^+$) на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson».

Проведено изучение полиморфизма генов цитохром-450, MTHFR, GSTA4 (глутатион-трансфераза), SOD2, ZMPSTE24 (цинк-металлопептидаза), TERT, FAS, FOXP3, MMP9, TNFальфа. Для определения генотипа человека использовали метод аллельной дискриминации, когда различия между гетерозиготами, гомозиготами дикого и минорного вариантов устанавливали по различиям в протекании реакций амплификации соответствующих праймеров. Обработка данных по генотипированию проводилась с использованием унифицированной программы «Ген Эксперт».

Результаты. При анализе результатов аттестации рабочих мест по условиям труда, установлено, что условия труда раздельщиков ТГ и сортировщиков ТГ ОПУ-1 цеха № 35 характеризуются сочетанным воздействием нанодисперсной пыли и производственного

шума. Уровень шума на рабочем месте выбивщика и сортировщика ТГ достигает 88 дБА, что на 8 дБА превышает предельно допустимый уровень (ПДУ 80 дБА), и соответствует 2 степени вредности третьего класса опасности (3.2). В образцах плазмы крови группы наблюдения преобладают частицы диапазона 0-30 нм, на их долю приходится в среднем 61% (среднее процентное содержание в группе сравнения 48,8%).

У обследованных работающих выявлены изменения клеточного и гуморального звена иммунного ответа: повышенный по сравнению с контролем уровень фетальных белков (СА 153) – превышение у женщин в 1,2 раза; повышено содержание гомоцистеина у 61,8% женщин группы наблюдения ($13,156 \pm 1,505$, при норме 4,6-12,44 мкмоль/дм³), тогда как в группе сравнения превышений границ нормы не наблюдалось, а у мужчин в данных условиях уровень гомоцистеина повышен у 14% ($11,589 \pm 1,105$) – контроль $9,594 \pm 0,921$ – без достоверности отклонений; наблюдаются достоверные отклонения показателей CD-иммунограммы в сравнении с референтным уровнем – снижение абсолютного и относительного содержания активационных маркеров $CD95^+$ и $CD25^+$ (у 100% пациентов).

Результаты генетического анализа: Мужская основная группа характеризовалась преобладанием вариантного аллеля над показателями группы контроля и женской подгруппой по следующим полиморфизмам генов: цитохрома CYP1A1, копропорфириногенаксидазы CPOX, рецепторов запуска процедуры апоптоза FAS и TNF, метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, отвечающих за детоксикацию, нервную и эндокринную регуляцию, жировой и энергетический обмен. Генотип работающих женщин характеризовался следующими генами с повышенной полиморфностью: металлопротеиназы MMP, цинк-металлопептидаза ZMPSTE, фактора некроза опухоли TNF, метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, отвечающих за детоксикацию, иммунную, нервную и эндокринную регуляцию, как за счет гетерозиготного так и за счет гомозиготного вариантного генотипов.

Вывод. Выявлены достоверные нарушения клеточного звена иммунитета (повышение ФНО, угнетение T-клеточных рецепторов $CD25^+$, $CD95^+$), гуморального звена иммунитета преимущественно в женской подгруппе

(снижение уровня релаксина и эритропоэтина, а также повышенный уровень СА153). Результаты генетического анализа полиморфизма генов выявили преимущественные нарушения у женщин по критерию распространенности минорного аллеля генов 1 и 2 фаз детоксикации, а также генов иммунной регуляции и апоптоза. Белки иммунной регуляции (фактор некроза опухоли альфа, FAS-рецептор) и кандидатные аллели их генов рекомендуется использовать в качестве маркеров чувствительности и эффекта при оценке риска здоровью комбинации вредных производственных факторов (шум и пыль).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долгих О. В., Кривцов А. В., Харахорина Р. А., Ланин Д. В. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012,4, 240-241.
2. Долгих О. В., Кривцов А. В., Бубнова О. А., Предеина Р. А., Дианова Д. Г., Синицина О. О., Мажутина Н. Н., Тараненко Л. А. Медицина труда и промышленная экология. 2013,11,9-12
3. Долгих О. В., Зайцева Н. В., Дианова Д. Г. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2012, Т. 10. Вып. 4, 112-115
4. Dolgikh O., Zaitseva N., Dianova D. Molecular markers of apoptosis in industrial workers //In vivo: international Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research. 2011, Vol. 25, 3. 523-524

IMMUNOGENETIC INDICATORS IN WORKERS OCCUPIED UNDER EXPOSURE TO DUST AND INDUSTRIAL NOISE

Dolgikh O. V.^{1,2,3}, Krivtsov A. V.¹, Bubnova O. A.^{1,2}

¹FBSI «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies»;

²FSBEI HPE «Perm State National Research University»; ³FSBEI HPE «Perm State National Research Polytechnic University», Perm, Russia

Abstract. The results of the genetic analysis of gene polymorphism have revealed preferential disorders in female working contingent due to the criterion of the prevalence of the minor allele of gene 1 and 2 phases of detoxification, neuro-endocrine regulation, the functions of fat and energy metabolism, immune regulation genes, and apoptosis. Proteins of immune regulation (Tumour necrosis factor-alpha, FAS-receptor) and Candidate alleles of genes is recommended to use as markers of sensitivity and effect when assessing health risk from the combination of harmful factors (noise and dust).

Key words: TNF-alpha gene, FAS-receptor gene, noise.

КАНДИДАТНЫЕ ГЕНЫ НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ ХЛОРОФОРМОМ

Долгих О. В.^{1,2,3}, Бубнова О. А.^{1,2}, Безрученко Н. В.^{1,2},
Лучникова В. А.¹

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

Результаты генетического анализа полиморфизма генов выявили преимущественные нарушения распространенности минорного аллеля генов иммунной регуляции и апоптоза, а также генов 1 и 2 фаз детоксикации. Белки иммунной регуляции (HLA DR1, FAS-рецептор) и кандидатные аллели их генов рекомендуется использовать в качестве маркеров чувствительности и эффекта при оценке риска здоровью в условиях поступления избыточных концентраций хлороформа с питьевой водой. Выявлен измененный генетический полиморфизм генов CYP1A1, GSTA4, TERT, MPM9, а также их ассоциация с контаминацией биосред хлороформом и специфическим иммунологическим ответом.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ген HLA DR1, ген FAS, хлороформ.