

(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., Мажлютина 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.

Использование современных диагностических иммунологических и молекулярно-генетических технологий, в частности ПЦР, позволяет провести объективную и достоверную оценку иммунного ответа и полиморфизма его генов у населения в условиях повышенной внешнесредовой химической нагрузки [1, 2, 3, 4]. Нарушения здоровья, обусловленные факторами водной среды измененной продуктами хлорирования, определяют целесообразность научно-исследовательских работ по определению индивидуальной чувствительности организма к действию хлорорганических соединений и функционального состояния систем генетической и иммунной регуляции гомеостаза.

Цель работы – анализ изменения иммунологических и генетических маркеров у детского населения в условиях контаминации водной среды хлороформом (на примере Пермского края).

Материалы и методы. Выполнено комплексное обследование 89 детей в возрасте от 3 до 7 лет, которые постоянно проживают и посещают детские сады на территории Пермского края с повышенным содержанием хлороформа в питьевой воде. Группу сравнения составили 46 детей, проживающие на экологически благополучной территории. Группы были сопоставимы по соматической заболеваемости и этнической принадлежности.

Исследования биосред (кровь) на содержание хлорорганических углеводов (хлороформ) выполнялось методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл-5000» с капиллярной колонкой DB-624 и селективным детектором электронного захвата (ДЭЗ) в соответствии методическими указаниями с МУК 4.1.2115-06. Фенотипирование лимфоцитов проводили на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы CellQuestPrO. Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD95⁺) проводили методом мембранной иммунофлуоресценции с использованием панели меченых моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам («Becton Dickinson», USA), при этом регистрировали суммарно не менее 10 000 событий. Маркеры пролиферативных реакций (CA 72-4, CA 19-9) определялись с помощью иммуноферментного анализа на анализаторе

«Elx808IU». Специфические к хлороформу IgG определяли методом модифицированного конкурентного иммуноферментного анализа на анализаторе «Elx808IU» (США) согласно МР 111–14/55-04-02 [3].

Проведено изучение полиморфизма генов детоксикации: CYP1A1 (цитохром), GSTA4 (глутатион-трансфераза), гена процедуры апоптоза FAS, гена ГКГС HLA DR1, TERT (теломераза), MMP9 (металлопротеиназа). Обработка данных по генотипированию проводилась с использованием унифицированной программы «Ген Эксперт».

Результаты. Средние концентрации хлороформа в пробах воды исследуемой территории превосходили примерно в 2,5 раза аналогичные концентрации в пробах воды территории сравнения ($p < 0,05$). Проведенное химико-аналитическое исследование выявило повышенные уровни хлороформа в биосредах обследуемых детей – в 2,0 раза, выше, чем в крови детей территории сравнения.

Установлен достоверно повышенный относительно референтных значений уровень специфической сенсibilизации к хлороформу по критерию IgG у 41,8% детей, с достоверным различием от нормальных значений. Анализ отношения шансов изменения маркеров специфической сенсibilизации при возрастании концентрации контаминантов в биологических средах позволил установить достоверное ($p < 0,05$) повышение концентрации IgG к хлороформу при увеличении концентрации четыреххлористого углерода в крови ($R^2 = 0,50$ при $p < 0,05$).

Наблюдаются достоверные отклонения показателей CD-иммунограммы в сравнении с референтным уровнем – снижение активационного маркера CD25⁺, а также CD95⁺ (у 26,7–63,3% детей). Результаты моделирования отношения шансов изменения иммунологических тестов при возрастании концентрации контаминантов в биологических средах позволило установить достоверное ($p < 0,05$) понижение CD4⁺, CD25⁺, CD95⁺ при увеличении концентрации хлороформа ($R^2 = 0,68–0,87$ при $p < 0,05$).

В результате оценки полиморфизм генов иммунорегуляции и ферментов 1 и 2 фазы детоксикации ксенобиотиков была выявлена достоверно повышенная ($p < 0,05$) распространенность патологического аллеля гена цитохрома (3,0 раза, а также гетерозиготного ге-

нотипа гена глутатион-S-трансферазы (в 4,0 раза) у обследуемых детей относительно группы сравнения. Аллельный полиморфизм гена металлопротеиназы характеризуется наличием достоверных различий группы наблюдения с группой сравнения (повышение распространенности мутантного аллеля MMP9 в 2,5 раза). Повышены распространенность вариантного гомозиготного генотипа гена FAS и гетерозиготного варианта генов HLA DR1 и теломеразы TERT по отношению к группе сравнения. Наблюдается достоверная взаимосвязь содержания ключевых ферментов и ответственных за них кандидатных генов ($p < 0,05$).

Вывод. Проведенное обследование детского контингента, проживающего в условиях контаминации питьевой воды хлороформом, выявило повышение экспрессии онкопролиферативных белков (CA 72-4, CA 19-9) и специфической чувствительности к компонентам факторной нагрузки (повышение содержания IgG к хлороформу), а также генетические нарушения экспрессии иммунорегулятор-

ных белков ассоциированные с полиморфизмом кандидатных генов иммунной системы: ген рецептора запуска процедуры апоптоза FAS, CYP1A1 (цитохром), GSTA4 (глутатион-трансфераза), ген главного комплекса гистосовместимости HLA DR1, TERT (теломераза), MMP9 (металлопротеиназа), характеризующих специфические различия между анализируемыми группами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долгих О. В., Кривцов А. В., Бубнова О. А., Алексеев В. Б. Анализ риска здоровью. 2013,4, 77-81.
2. Долгих О. В., Зайцева Н. В., Дианова Д. Г., Лыхина Т. С., Кривцов А. В., Гугович А. М. Биологические мембраны. 2012,29,5, 349-353
3. Zaitseva N. V., Dianova D. G., Dolgikh O. V. European journal of natural history. – 2014. – № 1. – С. 7–8
4. Dolgikh O. V., Kharakhorina R. A., Dianova D. G., Gugovich A. M. Proceedings of the 3rd International Academic Conference «Applied and Fundamental Studies», 2013 – С. 149-152

CANDIDATE GENES OF IMMUNE RESPONSE IN CHILDREN UNDER EXPOSURE TO CHLOROFORM

Dolgikh O. V.^{1,2,3}, Bubnova O. A.^{1,2}, Bezruchenko N. V.^{1,2},
Luchnikova V. A.¹

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 the preferential violations of the prevalence of minor allele genes of immune regulation and apoptosis. Proteins of immune regulation (HLA DR1, FAS-receptor) and candidate alleles of their genes is recommended to use as markers of sensitivity and effect in health risk assessment of the child population of exposure to excessive concentrations of chloroform in drinking water. The changed genetic polymorphism of genes CYP1A1, GSTA4, TER, MMP, as well as their association with the contamination of biological media with chloroform and specific immunological response have been revealed.

Key words: HLA-DR1 gene, FAS gene, chloroform.