

ISSN 1028-7221

Том 9 (18), Номер 3 (1)

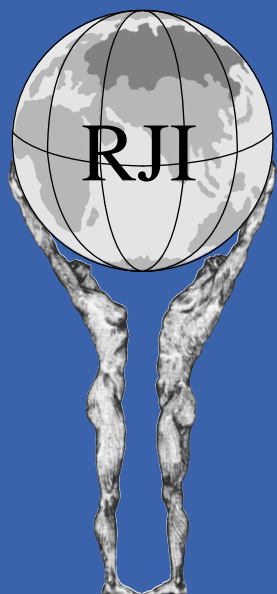
Сентябрь 2015

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

РОССИЙСКИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

RUSSIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY

RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES



<http://www.naukaran.ru>



НАУКА

ГЕНЫ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ И ДЕТОКСИКАЦИИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ ХЛОРОФОРМОМ

Долгих О. В.^{1,2,3}, Зайцева Н. 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

Проведена оценка особенностей иммунного статуса и распределения генов иммунорегуляции и детоксикации среди детского населения Пермского края в условиях поступления избыточных концентраций хлороформа с питьевой водой. Выявлен измененный генетический полиморфизм генов: рецептора запуска апоптоза FAS, фактора гистосовместимости HLA-DR1, GSTA4 (глутатион-трансфераза), ZMPSTE24 (цинк-металлопептидаза), MMP9 (металлопротеиназа), а также их ассоциация с контаминацией биосред хлороформом и специфическим иммунологическим ответом.

Ключевые слова: полиморфизм генов, CD95⁺, ген металлопротеиназы, хлороформ

Современные диагностические иммунологические и молекулярно-генетические технологии, в частности ПЦР и проточная цитометрия, позволяют провести объективную и достоверную оценку иммунного ответа и полиморфизма его генов у населения в условиях повышенной внешнесредовой химической нагрузки [2, 3]. Нарушения здоровья, обусловленные измененным хлорированием качества водной среды, определяют актуальность исследований по определению чувствительности организма к действию хлорорганических соединений и функционального состояния систем генетической и иммунной регуляции гомеостаза [1, 4, 5].

Цель работы – анализ изменения иммунологических и генетических маркеров у детского населения в условиях контаминации водной среды хлороформом.

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» в соответствии с МУК 4.1.2115-06. Фенотипирование лимфоцитов проводили на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson». Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD95⁺) проводили методом мембранной иммунофлуоресценции с использованием панели меченых моноклональных антител к мембранным CD-рецепторам. 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. Для определения генотипов использовали вариант ПЦР в режиме реального времени и метод аллельной дискри-

минации. Проведено изучение полиморфизма генов иммунорегуляции: гена рецептора запуска апоптоза (FAS), гена фактора гистосовместимости HLA-DR1, а также генов детоксикации: GSTA4 (глутатион-трансфераза), ZMPSTE24 (цинк-металлопептидаза), MMP9 (металлопротеиназа). Обработка данных по генотипированию проводилась с использованием унифицированной программы «Ген Эксперт». Использовались статистические методы для описания равновесия частот генотипов и аллелей генов по равновесию Харди-Вайнберга.

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. Повышенный уровень фетальных белков зафиксирован в сыворотке крови 2,2% детей – CA 19-9 и у 3,2% детей – CA 72-4 проживающих на территории наблюдения. При этом отклонения показателей CA 19-9 по отношению к группе сравнения были достоверными ($p < 0,05$). 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 загрязнителей 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 процессе генетического анализа была выявлена достоверно повышенная ($p < 0,05$) в 4,0 раза распространенность гетерозиготного генотипа гена глутатион-S-трансферазы у обследуемых детей относительно группы сравнения. Аллельный полиморфизм гена металлопротеиназы (MMP9) характеризуется наличием достоверных различий группы наблюдения с группой сравнения (повышение распростра-

ненности мутантного аллеля MMP9 в 2,5 раза). Повышены распространенность вариантного гомозиготного генотипа гена FAS и гетерозиготного варианта гена HLA по отношению к группе сравнения. При этом наблюдается достоверная взаимосвязь содержания ключевых ферментов (глутатион-S-трансферазы), а также активационных клеточных рецепторов (CD95⁺) с ответственными за них кандидатными генами ($p < 0,05$).

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 иммунорегуляции, ассоциированные с полиморфизмом генов рецептора запуска апоптоза FAS и фактора гистосовместимости HLA-DR1, и детоксикации гены GSTA4 (глутатион-трансфераза), SOD2 (супероксиддисмутаза), ZMPSTE24 (цинк-металлопептидаза), TERT (теломераза), MMP9 (металлопротеиназа).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долгих О. В., Кривцов А. В., Харахорина Р. А., Ланин Д. В. Иммуные и ДНК-маркеры воздействия техногенной нагрузки. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012, 4, 240-241.
2. Долгих О. В., Бубнова О. А., Горшкова К. Г., Пирогова Е. А. Результаты иммуногенотипирования детей и взрослых, экспонированных техногенными гаптенами // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17). № 3. С. 302-305
3. Долгих О. В., Зайцева Н. В., Лужецкий К. П., Андреева Е. Е. Особенности иммунной и генетической дезадаптации у детей в условиях избыточной гаптенной нагрузки // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17). № 3. С. 299-302
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
5. Долгих О. В., Зайцева Н. В., Дианова Д. Г., Лыхина Т. С., Кривцов А. В., Гугович А. М. Особенности лимфоцитарно-клеточного звена у детей, проживающих на техногенно-нагруженных территориях. Биологические мембраны. 2012, 29, 5, 349-353

GENES OF IMMUNOREGULATION AND DETOXIFICATION AND IMMUNOLOGICAL EFFECTS IN CHILDREN AFTER EXPOSURE TO CHLOROFORM

O. V. Dolgikh^{1,2,3}, N. V. Zaitseva^{1,2,3}, A. V. Krivtsov¹, O. A. Bubnova^{1,2}

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

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Perm State National Research University"; ³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Perm National Research Polytechnic University", Perm, Russia

The assessment of the features of the immune status and distribution of the genes of immunoregulation and detoxification among children in Perm region in the conditions of the intake of excessive concentrations of chloroform with drinking water has been conducted. The changed genetic polymorphism of genes has been revealed: the apoptosis-inducing FAS receptor, factor of histocompatibility HLA-DR1, GSTA4 (glutathione transferase), ZMPSTE24 (zinc metalloproteinase), MMP9 (metalloproteinase), as well as their association with biological media contamination with chloroform and specific immunological response.

Key words: polymorphism of genes, CD95⁺, matrix metalloproteinase gene, chloroform

ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ИММУННЫХ МЕДИАТОРОВ У ДЕТЕЙ, ЭКСПОНИРОВАННЫХ СТРОНЦИЕМ

Долгих О. В.^{1,2,3}, Старкова К. Г.¹, Пирогова Е. А.¹,
Вдовина Н. А.¹, Безрученко Н. В.^{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

Выявлены особенности изменения иммунной регуляции и продукции медиаторов (простагландинов, лейкотриенов, брадикинина) у детей, экспонированных стронцием. Установлено увеличение содержания специфических IgG к стронцию, а также продукции неспецифических иммунных медиаторов простагландина E2, лейкотриенов C4/D4/E4 и брадикинина.

Иммунная система, являясь одним из важнейших компонентов поддержания гомеостаза, через широкий спектр медиаторных регуляторных механизмов участвует в контроле многих физиологических процессов. В связи с этим изменение функциональной активности иммунной системы может выступать важным индикаторным показателем, определяющим адаптационный потенциал организма в условиях чрезмерной внешнесредовой химической нагрузки [1-5].

Цель работы – оценить показатели иммунной медиаторной регуляции у детского населе-

ния, проживающего в условиях биогеохимической провинции с повышенным содержанием стронция.

Материалы и методы. Выполнено обследование детского населения (27 детей в возрасте от 8 до 11 лет), постоянно проживающего в условиях потребления питьевой воды несоответствующего качества по содержанию стронция (группа наблюдения). Группу сравнения составил 51 ребенок, проживающих вне стронциевой геохимической провинции.

Определение стронция в воде и биосредах детей выполняли методом масс-спектромет-

Авторский указатель

А		Василенко Т. М.	220
Абаева Н. Г.	132	Василиади Р. В.	223
Абакумова Т. В.	44	Васильева Ж. Б.	65
Абрамович Р. А.	5	Васнева Ж. П.	37, 39
Азизова З. Ш.	144	Вахлова И. В.	70
Азнабаева Л. Ф.	94	Вдовина Н. А.	61, 214
Аксенова Н. С.	7	Верблани Н. А.	37
Альтман Е. В.	9	Ветрова Е. Н.	90
Амирова В. Р.	94	Вижуева Е. М.	163
Амирова Г. Ф.	146	Волков А. Г.	209
Андреева И. И.	189, 191	Волкова Т. О.	120, 163
Андрианова И. И.	161	Воробьев А. Н.	5
Антонеева И. И.	44	Вороненко И. И.	25
Арипова Т. У.	51	Г	
Асташина Н. Б.	46	Газалиева М. А.	41
Ахмалудинова Л. Л.	41	Газатова Н. Д.	49
Ахметова Н. Ш.	41	Гайдар А. И.	14
Б		Галкина О. П.	161
Бабак М. Л.	207	Генинг С. О.	44
Бажин А. С.	12	Генинг Т. П.	44
Бархина Т. Г.	14	Гизингер О. А.	154, 255
Басиева О. З.	17, 20	Говдалюк А. Л.	202
Басиев З. Г.	20	Годовалов А. П.	46, 130
Баяндина М. М.	251	Голенков А. К.	236
Бегишева Р. Р.	184	Голошубова Е. А.	189, 240
Бедулева Л. В.	187	Гончаров А. Г.	49
Безрукова Е. В.	23	Гордиенко А. И.	28, 165
Безрученко Н. В.	61	Грачева Л. А.	135
Белова Л. Л.	120	Григорьянц К. Э.	51
Беловолова Р. А.	25	Григорян А. В.	195
Белоглазов В. А.	28, 165	Григорян Л. А.	253
Белозерцева Ю. П.	82	Гриценко В. А.	82
Белокопытова И. С.	142	Гришина Т. И.	245
Бердичевская Е. М.	248	Гущин М. Ю.	14
Боднарюк И. В.	202	Д	
Болдырева М. Н.	176	Давыдова Е. В.	220
Болдырева Ю. С.	30	Давыдова Н. А.	25
Болиева Л. З.	150	Дедова О. Ю.	41
Борзенко С. А.	108	Деев А. Д.	178
Борисова Т. К.	33	Дейгин В. И.	5
Бородулина Е. А.	39	Демьянова В. Т.	148
Бородулин Б. Е.	39	Денисенко В. Б.	54, 195
Бубнова О. А.	59, 214	Джумаева Д. Н.	144
Буйнова С. Н.	35	Дианова Д. Г.	214
Бутина Е. В.	101	Дмитриева Л. А.	56
В		Дмитриев Г. В.	33
Варганян Р. В.	90	Добрынина М. А.	82

Авторский указатель

Докшина И. А.	148	Карпов В. В.	132
Долгих О. В.	59, 61	Катаева Е. В.	236
Долгова Д. Р.	44	Качегура Л. В.	108
Долгополова О. Г.	25	Ким М. А.	193
Долгушин И. И.	123	Киселева А. Н.	101
Е		Клюева Е. Н.	187
Евсеева Г. П.	63, 65, 77, 80	Коваленко Е. И.	96, 218
Елисеева В. С.	68	Ковчур П. И.	120
Емелина Ю. Н.	70	Козлов В. К.	63, 65, 80
Ергешева А. С.	73	Колесник В. М.	161
Ерохина С. А.	96, 218	Кологривова Е. Н.	103
Ерыгина Е. Н.	75, 180	Колчина А. С.	103
Ефименко М. В.	63, 65, 77, 80	Колыванова С. С.	105
Ж		Комах Ю. А.	108
Железнова А. Д.	205	Коркмазов М. Ю.	255
Жидовинов А. В.	200	Коротаева И. А.	113
Жумабекова Б. К.	41	Костенко Е. И.	111
З		Костинов М. П.	182
Забелина Н. Р.	171	Котиева Л. А.	191
Зайцева Г. А.	101	Кривцов А. В.	59, 214
Зайцева Н. В.	59	Кругляк С. П.	68
Зайцева Н. С.	85	Кувшинова Е. Р.	167
Залялиева М. В.	184	Кудаева И. В.	115
Зверев В. В.	33	Кужильная Ю. А.	248
Зернова Е. С.	253	Кузнецова Т. Л.	37
Зотина Е. Н.	148	Култанов Б. Ж.	41
Зуева Е. Б.	82	Курбанов Д. Д.	118
Зурочка А. В.	82	Курмышкина О. В.	120, 163
Зурочка В. А.	82	Кутузова Л. А.	207
И		Л	
Иванов А. Ф.	88	Латюшина Л. С.	123
Илюха В. В.	163	Лебедев В. Ф.	56
Ирина М. П.	187	Левкович А. Ю.	127
Исаева Е. И.	90	Левкович М. А.	125, 127
Исаева Н. В.	101	Лиждвой В. Ю.	159
Искандарова М. А.	258	Ли Л. А.	63
К		Лиңде В. А.	125, 127
Кабатова И. Н.	92	Лобкова О. С.	30
Казанова Ж.-Л.	98	Логинова Н. П.	130
Казимирова О. В.	41	Лукашевич М. Г.	132
Каладзе Н. Н.	92, 202	Лучникова В. А.	214
Каленова Л. Ф.	12, 105	Любченко О. А.	25
Калимуллина А. Р.	94	М	
Калмыкова А. С.	137	Мавзютова Г. А.	146
Каневский Л. М.	96, 218	Мазова А. В.	135
Каракина М. Л.	98	Малащенко В. В.	49
Каримова Д. Ф.	73	Маликова Д. Б.	118