

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека
ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических
технологий управления рисками здоровью населения»
Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Пермскому краю
Отделение медицинских наук Российской академии наук
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Пермский государственный национальный исследовательский университет»
Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ И АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

Материалы
VI Всероссийской научно-практической конференции
с международным участием

(Пермь, 13–15 мая 2015 г.)

*Под редакцией профессора А.Ю. Поповой,
академика РАН Н.В. Зайцевой*

Пермь 2015

<i>О.А. Бубнова, О.В. Долгих</i> Маркеры генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям у женщин, проживающих в условиях экспозиции фенолами	486
<i>О.В. Долгих, К.Г. Старкова</i> Особенности изменения иммунных медиаторов у детей в условиях повышенного содержания стронция в питьевой воде	489
<i>О.В. Долгих, К.Г. Старкова, А.В. Кривцов, О.А. Бубнова</i> Иммунные и генетические особенности у детей в условиях повышенного содержания в питьевой воде хлорорганических соединений	492
<i>О.В. Долгих, К.Г. Старкова, А.В. Кривцов, А.С. Сбоев, О.А. Бубнова, Д.Г. Дианова, Е.А. Пирогова, Н.А. Вдовина, Н.В. Безрученко, В.А. Лучникова</i> Гены детоксикации и иммунологические маркеры эффекта у детей в условиях воздействия хлороформа при поступлении с питьевой водой	497
<i>О.В. Долгих, К.Г. Старкова, А.В. Кривцов, А.С. Сбоев, О.А. Бубнова, Д.Г. Дианова, Е.А. Пирогова, Н.А. Вдовина, Н.В. Безрученко, В.А. Лучникова</i> Генетические особенности адаптивности иммунологического статуса у детей, проживающих в условиях водной экспозиции марганцем	501
<i>В.Н. Звездин</i> Оценка двигательной и ориентировочно-исследовательской активности у мышечной линии BALB/С в условиях подострого внутрижелудочного поступления водного раствора кластерного серебра «Арговит»	504
<i>М.А. Землянова, Д.Л. Мазунина</i> Особенности негативного влияния повышенного содержания металлов природно-антропогенного происхождения (марганца, никеля, хрома) в питьевой воде на биохимические и гематологические показатели процессов кроветворения у детей	508
<i>М.А. Землянова, Д.Л. Мазунина, А.С. Сбоев</i> Биомаркеры неканцерогенных эффектов при экспозиции хлорорганических соединений с питьевой водой для доказательства причинения вреда здоровью	513
<i>М.А. Землянова, А.В. Тарантин</i> Гигиеническая оценка нарушений протеомного профиля плазмы крови детей при поступлении стронция, марганца с питьевой водой	519
<i>Ю.А. Ивашова, В.Э. Белицкая, К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова</i> Особенности тиреоидного профиля и ультразвуковых изменений щитовидной железы у детей в условиях природного йоддефицита и пероральной экспозиции продуктами гиперхлорирования (хлороформ, тетрахлорметан)	524
<i>В. Калабрезе (V. Calabrese)</i> Регуляция окислительно-восстановительного потенциала клеточной реакции на стресс в процессе старения и при нейродегенеративных расстройствах: роль витагенов и модуляция антиоксидантов	529

Генетические особенности адаптивности иммунологического статуса у детей, проживающих в условиях водной экспозиции марганцем

О.В. Долгих^{1,2}, К.Г. Старкова¹, А.В. Кривцов¹,
А.С. Сбоев³, О.А. Бубнова^{1,2}, Д.Г. Дианова¹,
Е.А. Пирогова¹, Н.А. Вдовина¹, Н.В. Безрученко^{1,2},
В.А. Лучникова¹

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия,

²ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия,

³Управление Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, Пермь, Россия

Иммунная система обеспечивает адаптацию организма к изменяющимся условиям окружающей среды, что реализуется у детей на уровне функционирования регуляторных систем, в основе которых лежат особенности их генетической детерминации. При этом актуально выявление характера адаптивности к действию ксеногенных химических соединений, и прежде всего металлов, связанной с особенностями генетического полиморфизма, а также компенсаторных возможностей иммунной системы, которая играет ключевую роль в поддержании постоянства внутренней среды организма.

Цель работы – анализ иммуногенетических маркеров у детей в условиях водной экспозиции марганцем (на примере Пермского края).

При углубленном изучении состояния здоровья детского населения выполнено иммунологическое диагностическое и генетическое обследование 146 детей в возрасте от 3 до 7 лет (группа наблюдения), постоянно проживающих и посещающих детские сады на территории, отличающейся повышенным содержанием марганца в питьевой воде. При этом группу сравнения составили 57 детей, не подвергавшихся влиянию химического загрязнения. Группы были сопоставимы по соматической заболеваемости и этнической принадлежности.

Определение металлов (марганец) в биосредах детей осуществляли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на масс-спектрометре Agilent 7500cx (Agilent Technologies Inc., США) в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.3161–14. Фагоцитарную активность лейкоцитов изучали с использованием формализированных эритроцитов барана. Содержание сывороточных иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Маркеры сенсибилизации к компонентам факторной нагрузки (содержание IgE специфического к марганцу) устанавливали методом аллергосорбентного тестирования.

Забор материала для ПЦР проводили методом взятия мазков со слизистой оболочки ротоглотки. ДНК выделяли с помощью сорбентного метода с разрушением клеток и дальнейшей сорбцией нуклеиновых кислот на сорбент. Применяли вариант ПЦР в режиме реального времени с помощью флюоресцентных меток, которыми предварительно помечали используемые для реакции амплификации праймеры, и метод аллельной дискриминации. Различия между гетерозиготами, гомозиготами дикого и минорного вариантов устанавливают по различиям в протекании реакций амплификации соответствующих праймеров. В ходе исследования проводили изучение полиморфизма следующих патогномоничных генов – CYP1A1 (цитохром), CYP1B1 (копропорфиногеноксидаза), MPM9 (металлопротеиназа), TP53 (транскрипционный фактор 53).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью описательной статистики и двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Обработка данных по генотипированию проводилась с использованием унифицированной программы «Ген Эксперт». Данная программа служит для расчета статистических параметров для исследований «случай–контроль», использующих SNP (диагностику однонуклеотидных полиморфизмов). Применялись статистические методы для описания равновесия частот генотипов и аллелей генов по равновесию Харди–Вайнберга.

Результаты их обсуждения. Были проведены натурные исследования по определению качественного состава питьевой воды. На территории наблюдения качество питьевой воды по гигиеническим показателям не соответствовало установленным требованиям. В результате изучения экспозиции марганца в питьевой воде выявлено превышение установленных нормативов содержания марганца (от 1,72 до 2,01 ПДК).

Химико-аналитическое исследование зафиксировало, что среднее содержание в биосредах детей марганца в 1,3 раза (54 % проб) достоверно выше, чем в крови детей территории сравнения ($p < 0,05$).

Данные клинико-лабораторных исследований показали наличие существенных сдвигов в функционировании иммунной системы. Так, в группе обследованных наблюдалось уменьшение активности со стороны врожденного клеточного иммунитета. Показатели фагоцитоза были достоверно снижены у 62,1 % детей по сравнению с референтным диапазоном, а также относительно группы сравнения в 62,9 % случаев ($p < 0,05$). Анализ отношения шансов изменения показателей иммунитета при возрастании концентрации загрязнителей в биологических средах позволил установить достоверное понижение маркеров фагоцитарной активности при увеличении концентрации марганца в крови ($R^2 = 0,25–0,38$ при $p < 0,05$).

Разнонаправленные изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов А, М и G проявлялись преимущественным дефицитом IgM и IgA (у 55,2 и 36,0 % детей соответственно), достоверно отличающимся по критерию кратности различия с возрастной нормой ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалось достоверное снижение содержания IgA с частотой встречаемости 60,8 % у детей исследуемой группы по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы ($p < 0,05$).

Маркеры специфической сенсибилизации к компонентам факторной нагрузки (специфический IgE к марганцу) находились на достоверно более высоком уровне относительно референтного диапазона (в 19,6 % случаев), различия достоверны

по критерию кратности превышения нормы ($p < 0,05$). Анализ отношения шансов изменения специфического ответа при возрастании концентрации контаминантов в биосредах позволил установить достоверное повышение концентрации IgE к марганцу при возрастании концентрации марганца в крови ($R^2 = 0,28$, при $p < 0,05$).

Параллельно изучали генетический полиморфизм генов белков, участвующих в процессах адаптации к измененным условиям среды (таблица).

Результаты генотипирования детей, употребляющих воду с повышенным содержанием марганца, %

Группа	CYP1A1		PT53		CPOX		MMP9	
Наблюдения	GG	88	CC	40	AA	72	AA	28
	GA	12	CG	46	AC	28	AG	56
	AA	0	GG	14	CC	0	GG	16
	G	94	C	63	A	86	A	56
	A	16	G	37	C	14	G	44
Сравнения	GG	93	CC	66	AA	79	AA	60
	GA	7	CG	33	AC	21	AG	34
	AA	0	GG	1	CC	0	GG	6
	G	97	C	83	A	89	A	77
	A	3	G	17	C	11	G	23

Генотипирование предрасположенности к нарушениям запрограммированной клеточной гибели и онкопролиферативным состояниям по гену матричной металлопротеиназы-9 (MMP9) и гену TP53, кодирующему белок p53, показало достоверные различия между обследованными группами. В то же время анализ полиморфизма генов 1-й и 2-й фазы детоксикации ксенобиотиков – гена цитохрома P-450 CYP1A1 и гена копропорфириногеноксидазы CPOX выявил специфические различия между изучаемыми группами. Распространенность патологического аллеля CYP1A1, отвечающего за 1-ю фазу детоксикации, у детей группы наблюдения превышала контрольную в 5,3 раза, частота встречаемости составила 66 % против 3 % в группе сравнения.

Таким образом, у детей, проживающих в зоне загрязнения питьевой воды марганцем, наблюдались супрессорные реакции со стороны иммунной системы в сочетании с повышенной чувствительностью к компонентам факторной нагрузки (IgE специфический к марганцу), а также генетическими нарушениями системы детоксикации ксенобиотиков (CYP1A1), запрограммированной клеточной гибели (TP53) и онкопролиферации (MMP9).

Список литературы

1. Иммунные и ДНК-маркеры воздействия техногенной нагрузки / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, Р.А. Харахорина, Д.В. Ланин // Вестник Уральской медицинской академической науки. – М., 2012. – № 4. – С. 240–241.
2. Иммунологические и генетические маркеры внешнесредовой экспозиции стронцием / К.Г. Горшкова, О.А. Бубнова, Е.Д. Маерова, О.В. Долгих // Санитарный врач. – 2014. – № 3. – С. 72–74.
3. МР 111-14/55-04-02. Способы диагностики сенсibilизации к низкомолекулярным химическим соединениям: – М; Пермь, 2002. – 29 с.

4. Предеина Р.А., Долгих О.В., Сеницына О.О. Экспериментальное подтверждение экспрессии медиаторов регуляции иммунного ответа в условиях хронической экспозиции фенолами // Здоровье населения и среда обитания, 2013. – № 11(248). – С. 30–32
5. Molecular markers of apoptosis in industrial workers / O. Dolgikh, N. Zaitseva, D. Dianova, A. Krivtsov // In vivo: international Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research: Abstracts of the 4th international congress of molecular medicine (Istanbul, Turkey, 27–30 June, 2011). – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 523–524
6. Mulder G.J. Metabolic Activation of Industrial Chemicals and Implications for Toxicity // Toxicology of industrial compounds. Taylor & Francis Ltd. UK. – 1995. – P. 37–44.
7. State of cell regulation in children exposed to phenols / O.V. Dolgikh, R.A. Kharakhorina, D.G. Dianova, A.M. Gugovich // Proceedings of the 3rd International Academic Conference «Applied and Fundamental Studies», 2013 – С. 149–152.
8. Van Bladeren P.J., Van Ommen B. Metabolism of Reactive Chemicals // Toxicology of industrial compounds. Taylor & Francis Ltd. – 1995. – P. 61–72.
9. Zaitseva N.V., Dianova D.G., Dolgikh O.V. Effects of cellular immunity in conditions of surplus supply of strontium with consumed water // European journal of natural history. – 2014. – № 1. – С. 7–8.

Оценка двигательной и ориентировочно-исследовательской активности у мышей линии BALB/C в условиях подострого внутрижелудочного поступления водного раствора кластерного серебра «Арговит»

В.Н. Звездин

ФБУН «Федеральный научный центр
медико-профилактических технологий управления
рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия

В перечень наиболее распространенных и широко используемых в индустрии наночастиц входят препараты коллоидного серебра, которые используются в профилактических и лечебных целях в составе биологически активных добавок [3]. Данная продукция на сегодняшний день имеет временные сертификаты, разрешающие ее применение на практике, однако существующие научные данные о безопасности наноразмерного кластерного серебра являются недостаточными и не позволяют в полной мере оценить его токсические свойства при поступлении