

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – М.: Книга по Требованию, 2013. – 445 с.
5. МУК 4.1.2111-06 Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения: 10.02.2019).
6. Тараненко Н.А. Проблемы мониторинга формальдегида в окружающей среде и биосредах детского населения (обзор) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 6. – С. 156–159.
7. Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Нахиева Э.А. Исследования качества воздуха помещений и атмосферного воздуха дошкольных образовательных учреждений в крупном промышленном центре // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – № 12. – С. 19–22.
8. Characteristics and health effects of formaldehyde and acetaldehyde in an urban area in Iran / M. Delikhoon, M. Fazlzadeh, A. Sorooshian, A.N. Baghani, M. Golaki, Q. Ashournejad, A. Barkhordari // Environmental pollution. – 2018. – Vol. 242. – P. 938–951.
9. Reingruber H., Pontel L.B. Formaldehyde metabolism and it impact on human health // Current opinion in toxicology. – 2018. – Vol. 9. – P. 28–34.

Воздействие средовых факторов на показатели Т-клеточного иммунитета женщин с репродуктивными нарушениями и полиморфным генетическим профилем

**О.А. Казакова¹, О.В. Долгих^{1,2,3},
А.В. Кривцов¹, Д.В. Ланин¹**

¹ ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора,

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,

³ ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»,
г. Пермь, Россия

Женщины, экспонированные фенолом, в возрастной группе 26–35 лет, имеющие в анамнезе нарушения в репродуктивной сфере (невынашивание беременности), отличаются достоверно измененным уровнем Т-клеточной регуляции с повышенной экспрессией относительного и абсолютного количества CD127-лимфоцитов. Сочетанное влияние контаминации биосред фенолами и возрастного фактора в условиях полиморфно измененного генетического профиля по Т/Т гомозиготному генотипу гена FOXP3 T3499C rs3761547 ассоциировано с достоверно повышенным уровнем Т-клеточной супрессии (CD127-), что может служить причи-

ной репродуктивных потерь и требует разработки и осуществления профилактических мероприятий по предотвращению вредного воздействия на репродуктивное здоровье женщин.

Ключевые слова: полиморфизм генов, невынашиваемость беременности, фенол.

Здоровье женщин, особенно в период беременности [2], является особо чувствительным к загрязнению окружающей среды, поэтому в современных гигиенических и социально-экономических условиях охрана репродуктивного здоровья становится одним из приоритетных направлений в профилактике репродуктивных потерь и предотвращении роста неинфекционной заболеваемости [3, 4, 9]. Избыточное содержание фенола в атмосферном воздухе, помимо общетоксического действия, оказывает влияние на иммунологические показатели клеточной дифференцировки (Т-клеточное звено иммунитета), ассоциированные с полиморфными особенностями генетического профиля и развитием негативных эффектов репродуктивной сферы в виде невынашивания беременности [1, 6, 8]. Репродуктивное здоровье населения можно рассматривать как биологический маркер состояния окружающей среды, в связи с этим поиск и предотвращение вредного воздействия на репродуктивное здоровье женщин является весьма актуальной темой в настоящее время [5, 8].

Цель настоящего исследования – изучение сочетанного влияния контаминации биосред фенолами и возрастного фактора на уровни CD-клеточной регуляции процесса апоптоза, ассоциированных с генетическим профилем женщин с репродуктивными нарушениями.

Материалы и методы. Проведено обследование 104 женщин репродуктивного возраста (18–46 лет), имеющих в анамнезе репродуктивные нарушения, проявляющиеся в виде невынашивания беременности. Территория проживания исследуемых женщин характеризуется повышенными уровнями аэрогенной экспозиции фенола и его производных на сверхнормативных уровнях (выше 1 ПДК_{cc}) [9].

На базе ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения» в г. Перми проведено химическое, иммунологическое и генетическое тестирование.

Определение уровня содержания фенола в крови пациентов осуществлялось методом капиллярной газовой хроматографии на приборе «Кристалл-5000» (Россия) в лаборатории методов газовой хроматографии.

Показатели клеточной дифференцировки CD127 абсолютные и относительные лимфоциты, а также позитивные CD95 абсолютные и относительные лимфоциты, вовлеченные в процесс апоптоза, определялись на проточном цитометре FACSCalibur (США) в лаборатории клеточных методов диагностики.

Генетический анализ позволил оценить частоту полиморфизмов генов иммунорегуляции FAS C14405T rs1159120 и FOXP3 T3499C rs3761547 на приборе BioRad CFX96 C1000 (Сингапур) в режиме реального времени в лаборатории иммуногенетики.

Исследуемый контингент женщин репродуктивного возраста был поделен на подгруппы по возрастному фактору (1-я группа – 18–25 лет; 2-я группа – 26–35 лет; 3-я группа – 36–46 лет) и по уровню контаминации фенола в крови (0-я группа – с содержанием фенола в крови в референтном диапазоне от 0 до 0,016 мкг/см³, 1-я группа – содержание фенола в крови выше референтного уровня от 0,016 мкг/см³). Было проанализировано 8 парных сравнений выборочных средних при помощи *t*-теста (критерий Стьюдента); проведены однофакторный (только возраст/только содержание фенола) и двухфакторный (и возраст, и содержание фенола) дисперси-

онный анализ; выполнен анализ сравнения выборок, представленный на категоризированной диаграмме размаха средних ($x \pm se$ и $x \pm 1,95 se$).

Анализ и статистическая обработка данных проводилась в специализированной программе Statistica 6.1, а также в онлайн-программе SNPStats.

Результаты и их обсуждение. По результатам t -парного теста установлено, что вероятность различий по Т/С гетерозиготному генотипу гена FOXP3 T3499C rs3761547, ассоциированному с CD127 отн., в возрастной группе 26–35 лет, различающейся контаминацией фенолом ($1,48 \pm 0,36$; $2,87 \pm 0,12$ соответственно), составляет 0,78 % ($t = -3,62$; $p = 0,0078$). Выявленный p -уровень значимости и отрицательное значение t -теста свидетельствуют о вероятном воздействии фенола на CD127-относительные лимфоциты как стимулирующего агента. При сравнении других возрастных групп ассоциаций генотипов генов FAS C14405T rs1159120 и FOXP3 T3499C rs3761547 с ответом в виде экспрессии CD95 и CD127-лимфоцитов и фенола обнаружено не было.

На категоризированной диаграмме (рисунок) представлены результаты сравнения средних значений уровней CD127, соответствующих Т/С гетерозиготному генотипу гена FOXP3 T3499C rs3761547, в трех возрастных группах с учетом содержания фенола в крови пациентов. Наиболее значимые различия по показателю Т-регуляторных лимфоцитов CD127 выявлены в возрастной группе женщин 26–35 лет, что синхронизировано с ранее полученными достоверными межгрупповыми тестовыми различиями.

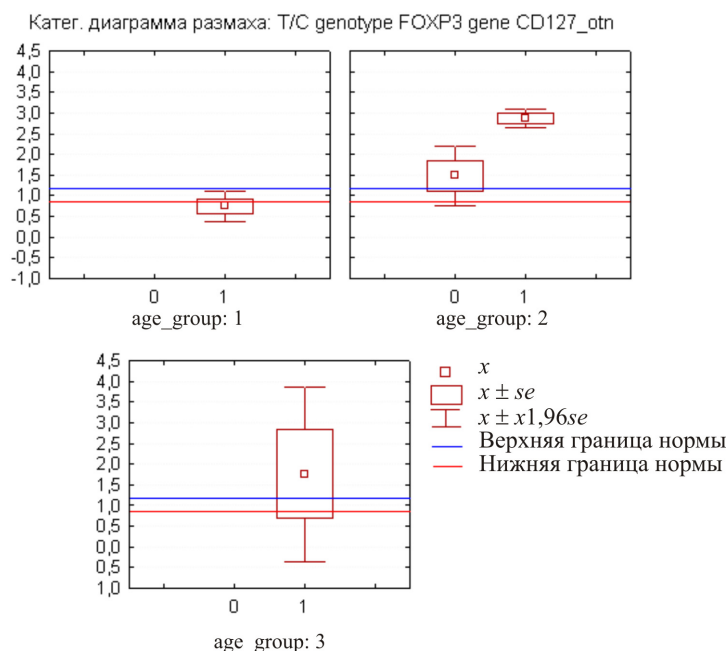


Рис. Категоризированная диаграмма размаха средних значений ответов между группами сравнения: x – среднее; se – стандартная ошибка; 0 – допустимое содержание фенола в крови, 1 – содержание фенола в крови превышает референтный уровень; age_group 1, 2, 3 – группы по возрастам; CD127_otn – CD127 лимфоциты относительные

На диаграмме отражены 95 %-ные доверительные интервалы для средних по показателям CD127-, достоверно превышающие диапазон нормы в 2 раза, что может свидетельствовать о выраженном индуцированном действии фенола на регуляторные показатели данной возрастной группы.

Проведенный однофакторный и двухфакторный дисперсионные анализы, оценивающие взаимосвязь и степень воздействия изучаемых факторов как отдельно, так и совместно на уровне Т-клеточного звена иммунитета при имеющемся генетическом профиле. Однофакторный дисперсионный анализ выявил влияние контаминации фенола на уровень CD127 отн. лимфоцитов по Т/Т гомозиготному генотипу гена FOXP3 T3499C rs3761547 ($F(1,49) = 4,109, p = 0,048$), при этом фактор возраста также оказывает влияние на величину CD127 абсолютных ($F(2; 45) = 3,575, p = 0,036$) и относительных ($F(2; 45) = 4,596, p = 0,015$) лимфоцитов по гомозиготному генотипу Т/Т гена FOXP3 T3499C rs3761547. Связи Т-лимфоцитов с активационным маркером CD95 абсолютных и относительных, ассоциированных с генетическим профилем FAS C14405T rs1159120, с фактором возраста и содержанием фенола, в крови обнаружено не было.

Выводы. Таким образом, у женщин с полиморфным генетическим профилем по Т/Т гомозиготному генотипу гена FOXP3 T3499C rs3761547, имеющих нарушения в репродуктивной сфере (невынашивание беременности), сочетанное влияние контаминации биосред фенолами и возрастного фактора ассоциировано с повышенным уровнем Т-клеточной супрессии (CD127-) и определяет особенности CD-клеточной регуляции процесса апоптоза, модифицированную повышенной контаминацией фенолом, что может служить причиной репродуктивных потерь и требует разработки и осуществления профилактических мероприятий по предотвращению вредного воздействия на репродуктивное здоровье женщин.

Список литературы

1. Айзимова М.К. Воздействие загрязнения атмосферного воздуха на репродуктивное здоровье женщин. – Фергана, 2016. – С. 64–69.
2. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Общие и частные проблемы экологической репродуктологии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – № 2. – С. 4–10.
3. Байрамов Н.А., Жилияков Е.В. Антропогенная нагрузка как фактор, усугубляющий развитие и течение основных заболеваний беременных женщин и детей // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 624–628.
4. Иммуногенетические особенности у женщин с угрозой невынашивания в условиях экспозиции крезоллами / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, В.Б. Алексеев, О.Ю. Дугина, О.А. Бубнова, Н.А. Вдовина // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18), № 1. – С. 55–57.
5. Иммунные и генетические маркеры, выявляемые у женщин, работающих на производстве резинотехнических изделий / К.Г. Старкова, О.В. Долгих, А.В. Кривцов, О.А. Бубнова, В.А. Хорошавин // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 12. – С. 10–13.
6. Особенности генетического полиморфизма у женщин с угрозой невынашивания в условиях хронической аэрогенной экспозиции фенолами / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, О.А. Бубнова, В.Б. Алексеев // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 4. – С. 77–81.
7. Предеина Р.А. Гигиеническая оценка аэрогенного внешнесредового воздействия фенолов на иммунную регуляцию у детей (На примере Пермского края): автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М, 2013.

8. Сумина А.В., Летникова Л.И. Оценка состояния репродуктивного здоровья женщин, работающих на предприятиях по хранению и реализации нефтепродуктов // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 2. – С. 320–322.

9. Чечулина О.В. Основные проблемы репродуктивного здоровья девочек Республики Татарстан // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 5. – С. 28–33.

Изменения биохимических показателей нейротоксических эффектов у детей при повышенном содержании алюминия и марганца в биосредах

Ю.В. Кольдибекова, О.В. Пустовалова

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

Химико-аналитическими методами установлено, что у детей, проживающих в условиях хронического аэрогенного воздействия таких нейротропных металлов, как алюминий и марганец, содержание данных веществ в биосредах в 1,5–2,2 раза превысило значения аналогичных показателей в группе сравнения ($p = 0,0001$). В качестве маркеров ингаляционной экспозиции обоснованы концентрации марганца в крови на уровне выше $0,011 \text{ мг/дм}^3$ и алюминия в моче на уровне выше $0,0065 \text{ мг/дм}^3$. У детей группы наблюдения установлены маркерные показатели, отклонения которых свидетельствуют о развитии нейротоксических эффектов, доказанно связанных с повышенным содержанием в крови марганца и в моче алюминия.

Ключевые слова: аэрогенная экспозиция, алюминий, марганец, нейротоксические эффекты, нейрогенез.

Алюминий и марганец как специфические компоненты выбросов предприятий по производству первичного алюминия и металлургического глинозема при ингаляционном поступлении в организм человека обладают способностью преимущественного негативного воздействия на морфологические структуры или функции центральной и/или периферической нервной системы [6, 8, 17, 18]. Механизм развития нейротоксических эффектов связан с вовлечением алюминия и марганца в процесс нарушения генерации, проведения и синаптической передачи нервного импульса посредством астроцитзависимого усиления окислительного стресса, потенцирования эксайтотоксичности, стимуляции нейровоспалительного ответа, нарушения глиального кальциевого гомеостаза, дисфункции нейрогенеза [2, 12, 15, 16].

Переходные металлы в соединении с кислородом (оксиды алюминия и марганца) проникают с помощью специфических трансферриновых рецепторов и кальциевых каналов через гематоэнцефалический барьер и необратимо накапливаются в ядрах нейронов головного мозга и астроцитов (нейроглиальных клетках) [7, 13].