



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



Лаборатория иммуногенетики ФБУН ФНЦ МПТ УРЗН
Кривцов Александр Владимирович

Актуальность проблемы

- ❖ Всё большее количество детей подвергается воздействию техногенных факторов внешней среды;
- ❖ Системы детоксикации функционируют в зависимости от генетических особенностей ответственных ферментов;
- ❖ Уровень иммунного ответа может характеризовать как степень воздействия гаптена, так и работу систем детоксикации;
- ❖ Необходимо выявление групп риска по напряженности иммунного ответа и генетическим особенностям среди детей с неблагополучных территорий

Факторы риска здоровью населения

Факторы экспозиции:

- Сочетанное воздействие до 50 факторов риска
- Подвергаются воздействию до 1,5 млн. человек

Эффекты экспозиции:

- Смертность, инвалидизация
- Канцерогенные эффекты
- Врожденные дефекты развития
- Аллергические заболевания
- Нарушения здоровья населения природно-техногенного генеза



Особые условия:

- Жесткий климат
- Мощные запасы природных ресурсов (вода, лес, калийные соли, 205 месторождений нефти и газа)
- Многопрофильное производство (12 отраслей, более 500 крупных предприятий, около 25 000 источников вредных воздействий).
- Природно и техногенно обусловленный дисбаланс микроэлементов (йод, фтор, селен, медь, цинк, марганец, медь и др.)

Результат взаимодействия гаптена и системы иммунологического гомеостаза



Приоритетные направления выявления действующих факторов внешней среды на здоровье населения

Цель – анализ изменения иммунологических и генетических маркеров у детей в условиях контаминации биосред металлами (марганец).

- ➔ *оценить уровень воздействия гаптена;*
- ➔ *исследовать иммунологические показатели, характеризующие воздействие гаптена;*
- ➔ *определить полиморфизм генов детоксикации;*
- ➔ *корреляционный анализ между уровнем контаминантной нагрузки и иммунологическими показателями, характеризующ. возд. гаптена;*

**Вероятность
возникновения
экологически
детерминированных
заболеваний у
детского населения
Пермского края
(выбор групп
исследования)**



Дизайн исследования

Имуноферментные исследования

Исследование маркеров пролиферации (КЭА, СА 72-4, СА 19-9, пепсиногены)

1000 определений

Химические методы

Определение металлов методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

200 определений

Методы математической статистики

2000 единиц информации

Методы и объем исследований

Иммунологические методы

Определение спец. Ig G и Ig E, лейкотриенов

160 единиц информации

Методы математического моделирования

Корреляционный анализ

1200 единиц информации

Методы молекулярно-биологические (ПЦР)

Генетический полиморфизм (СУР, СРОХ)

500 единиц информации

146 детей из опытной группы

57 детей контрольной группы

Содержание гаптенов в крови детей Пермского края

Показатели мг/дм ³	Фоновый уровень	Контрольная группа M±m, n=47	Исследуемая группа M±m, n=168	Процент детей с повышенным уровнем, %
Никель	0,0050±0,0014	0,003±0,001	0,011±0,001	35,3
Хром	0,0194±0,0015	0,010±0,002	0,026±0,002	42,8
Марганец	0,0165±0,0014	0,011±0,001	0,025±0,004	32,1

Содержание тяжелых металлов в крови детей, проживающих в техногенно загрязненной зоне, **повышено относительно контрольной группы, где содержание токсикантов находилось в пределах фонового уровня**

**Содержание лейкотриенов
LT C4/D4/E4 и IgE общего
в крови детей Пермского края**

Показатель	Референтный интервал	Контрольная группа M±m	Исследуемая группа M±m
Лейкотриены LTC4/D4/E4, пг/мл	40,0 -200,0	241,2±30,1	346,7±39,4
IgE общий, ME/мл	<50,0	61,0±11,7	147,2±27,9

При повышенной нагрузке химическими соединениями содержание медиаторов аллергических реакций в исследуемой группе **выше, чем в контрольной группе**

Содержание специфического IgE в крови детей Пермского края

Показатели, мг/дм ³	Референтный интервал M±m	Контрольная группа M±m	Исследуемая группа M±m
IgE специфический к никелю	2,11±0,501	2,56±0,29	2,60 ±1,18
IgE специфический к марганцу	1,21±0,712	0,45±0,05	1,14 ±0,48*
IgE специфический к хрому	1,01±0,192	1,14±0,17	2,84 ±0,91**

Установлено **превышение** содержания IgE специфического к марганцу и хрому в сыворотке крови исследуемой группы как по отношению к референтной концентрации, так и в сравнении с группой контроля

Содержание показателей пролиферации в крови детей Пермского края

Показатели	Контрольная группа % превышения референтного инт.	Исследуемая группа % превышения референтного интервала
Карцино-эмбриональный антиген	3,99 %	4,27 %
СА 19-9	4,56 %	5,6 %
СА 72-4	4,49 %	4,97 %

Не установлено достоверных отличий в распространенности повышенных значений маркеров пролиферации в исследуемой группе по сравнению с группой контроля

Показатели пролиферации у детей в крови

Иссл. группа

CEA	0,985±0,654
CA 72-4	1,953±0,593
CA 19-9	11,725±2,182

→ 4,27%

→ 5,6%

→ 4,97%

Повышенный
уровень фетальных
белков

Контр. группа

CEA	0,663 ±0,150
CA 72-4	1,817 ±1,149
CA 19-9	12,981 ±3,657

Норма	
CEA (нг/см ³)	<2,9
CA 72-4 (ед.см ³)	<6
CA 19-9 (ед.см ³)	<35

*p<0,05

- ❖ Не выявлено превышение референтного уровня маркеров пролиферации в крови у детей обеих групп.
- ❖ Выявлено увеличение пролиферативного ответа у детей исследуемой группы по сравнению с контрольной

Особенности генетического полиморфизма у детей

Ген	Генотип и аллель	Группа сравнения (n=57)	Группа наблюдения (n=146)
CYP1A1	GG	93%	88%
	GA	7%	12%
	AA	0%	0%
	G	98%	94%
	A	2%	6%
CPOX	AA	79%	72%
	AC	21%	28%
	CC	0%	0%
	A	89%	86%
	C	11%	14%

Выявлено **повышение** распространенности минорного аллеля гена CYP1A1 (метаболизм первой фазы детоксикации) у детей в группе наблюдения по сравнению с контрольной группой.

Особенности генетического полиморфизма у детей

Ген	Генотип и аллель	Группа сравнения (n=57)	Группа наблюдения (n=146)
PT53	CC	66%	40%
	CG	33%	46%
	GG	1%	14%
	C	83%	63%
	G	17%	37%
MMP9	AA	60%	28%
	AG	34%	56%
	GG	6%	16%
	A	77%	56%
	G	223%	44%

Выявлено **повышение** распространенности минорных аллелей генов MMP9 и PT53, отвечающих за метаболизм металлов, у детей в группе наблюдения по сравнению с контрольной группой.

Корреляционные зависимости между контаминацией биосред токсикантами и иммунологическими показателями

Маркер экспозиции	Маркер эффекта	Направление изменения показателя	R2	p
Марганец [кровь]	IgE общий		0,247	<0,05
	IgE спец. марганец		0,184	<0,05
	КЭА (карц.-эмбрион. антиген)		0,092	0,008
	Пепсиноген II		0,215	<0,05
	СА 72-4		0,724	<0,05
Никель [кровь]	КЭА (карц.-эмбрион. антиген)		0,138	0,004
	Пепсиноген I		0,64	<0,05
	Пепсиноген II		0,135	<0,05
Хром [кровь]	IgE спец. хром	0,052	0,012	

Повышаются шансы возрастания уровня КЭА при повышении концентрации марганца и никеля в крови, **активация** пепсиногена II и **снижение** секреторного пепсиногенового индекса, что указывает на **гипотрофические** процессы в слизистой желудка.

Выводы

- ❖ 1. При внешнем воздействии токсиканта-металла, выявляется высокий уровень заинтересованного гаптена (марганца) в крови.
- ❖ 2. Зафиксирован повышенный уровень общей и специфической сенсibilизации к металлам у детей, постоянно потребляющих воду с повышенным содержанием марганца.
- ❖ 3. Выявлен патологический пролиферативный ответ на нарушение иммунных механизмов и систем детоксикации.
- ❖ 4. Выявлены особенности полиморфизма генов системы детоксикации у детей в опытной группе.
- ❖ 5. Пролиферативный ответ коррелирует с уровнем воздействия токсикантов на детей.
- ❖ 6. Таким образом, воздействие гаптена приводит к формированию патологического ответа, в особенности у детей с генетическими особенностями в генах системы детоксикации.
- ❖ 7. Исследования генетического полиморфизм, уровня иммунологического ответа и степени его несостоятельности позволяют выявить группу риска среди детей, подверженных воздействию токсиканта на техногенных территориях.

Спасибо за внимание