

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 природнотехногенного генеза



Особые условия:

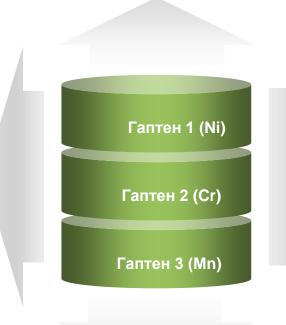
- Жесткий климат
- Мощные запасы природных ресурсов (вода, лес, калийные соли, 205 месторождений нефти и газа)
- Многопрофильное производство (12 отраслей, более 500 крупных предприятий, около 25 000 источников вредных воздействий).
- Природно и техногенно обусловленный дисбаланс микроэлементов (йод,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

Результат взаимодействия гаптена и системы иммунологического гомеостаза

Системные эффекты

Прямое (токсическое) действие

- •Иммунодепрессия
- •Инициация канцерогенеза
- •Прямая цитотоксичность (запуск апоптоза)
- •Дезадаптация ферментных систем
- •Метаб. нарушения



<u>Опосредованное</u> <u>действие</u>

- •Сенсибилизация
- •Цитотоксичность, обусловленная антителами
- •Эффекты гиперпродукции цитокинов
- •Аутоиммунизация
- •Образование иммунных комплексов

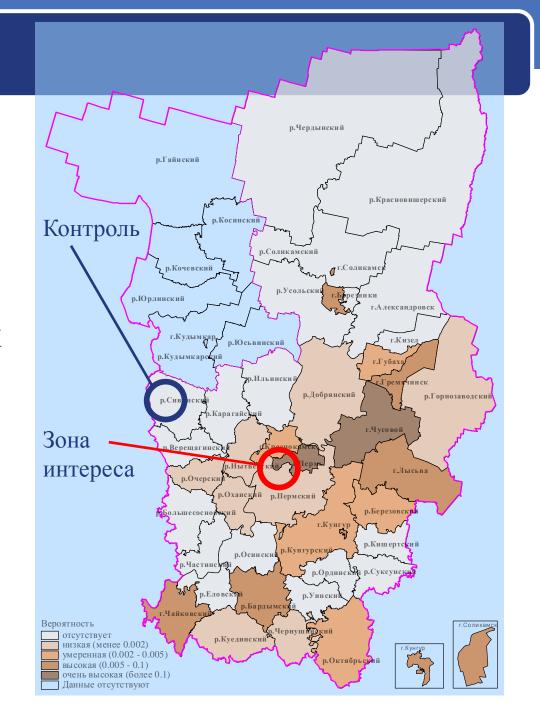
Локальные эффекты

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

Иммуноферментные 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 (СҮР, СРОХ) **500** единиц информации

146 детей из опытной группы

57 детей контрольной группы

Содержание гаптенов в крови детей Пермского края

Показа мг/д		Фоновый уровень	Контрольная группа М±m, n=47	Исследуемая группа М±m, n=168	Процент детей с повышенным уровнем, %
Нике	ель	0,0050±0,0014	0,003±0,001	0,011±0,001	35,3
Xpo)M	0,0194±0,0015	0,010±0,002	0,026±0,002	42,8
Марга	нец	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 М±т	Исследуемая группа М±т
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 М±т	Контрольная группа М±т	Исследуемая группа М±т
IgE специфический к никелю	2,11±0,501	2,56±0,29	$2,60\pm1,18$
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**

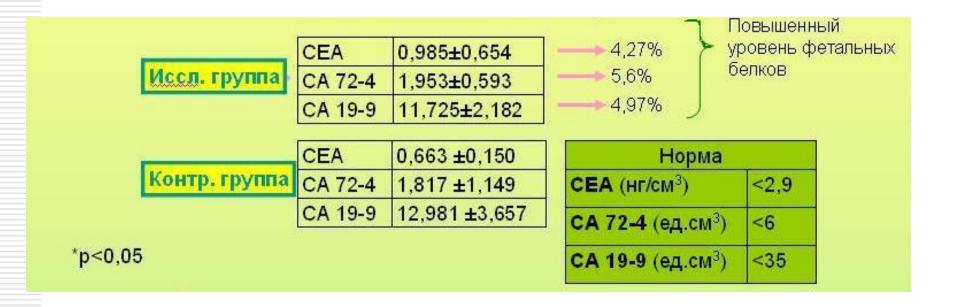
Установлено превышение содержания IgE специфического к марганцу и хрому в сыворотке крови исследуемой группы как по отношению к референтной концентрации, так и в сравнении с группой контроля

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 %
CA 19-9	4,56 %	5,6 %
CA 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



- 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%
	С	11%	14%

Выявлено повышение распространенности минорного аллеля гена СҮР1А1 (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%
	С	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 ММР9 и РТ53, 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
	IgE общий		0,247	<0,05
Марганец [кровь]	IgE спец. марганец		0,184	<0,05
	КЭА (карцэмбрион. антиген)		0,092	0,008
	Пепсиноген II		0,215	<0,05
	CA 72-4		0,724	<0,05
Никель [кровь]	КЭА (карцэмбрион. антиген)		0,138	0,004
	Пепсиноген І		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

- При внешнем воздействии токсиканта-металла, выявляется высокий уровень заинтересованного гаптена (марганца) в крови.
- Зафиксирован повышенный уровень общей и специфической сенсибилизации к металлам у детей, постоянно потребляющих воду с повышенным содержанием марганца.
- З. 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.
- 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 иммуннологического ответа и степени его несостоятельности позволяют выявить группу риска среди детей, подверженных воздействию токсиканта на техногенных территориях.

