

Министерство здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации

Российская Академия медицинских наук

**НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ  
И ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ОСНОВЫ  
ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ  
БЕЗОПАСНОСТИ ФАКТОРОВ  
И ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ  
И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ  
В ЦЕЛЯХ СОХРАНЕНИЯ  
ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА**

Материалы объединенного Пленума  
Научных советов Минздравсоцразвития  
Российской Федерации и РАМН  
по экологии человека и гигиене окружающей среды  
и по медико-экологическим проблемам здоровья работающих

15—16 декабря 2010 г.

Под редакцией академиков РАМН  
Ю.А. Рахманина и Н.Ф. Измерова

Москва, 2010

**Редакционный совет:**

доктор медицинских наук, профессор Журков В.С.  
доктор биологических наук Сычева Л.П.  
доктор биологических наук, профессор Кирьянова Л.Ф.  
доктор биологических наук, профессор Рубцова Н.Б.  
доктор биологических наук, профессор Кузьмина Л.П.  
доктор медицинских наук, профессор Измерова Н.И.

## **Генетические исследования в гигиене окружающей среды**

**Рахманин Ю.А.**

*ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР, Москва, Россия*

Генетика (от греч. *genesis* — происхождение) — наука о законах наследственности и изменчивости организмов. Медицинская генетика является одним из разделов генетики и изучает наследственно обусловленные морфологические и функциональные нарушения в онтогенезе человека, закономерности их наследования, фенотипической реализации и распространения, а также разрабатывает методы диагностики, профилактики и лечения этих нарушений. На решение вопросов диагностики и профилактики нарушений генетического здоровья человека направлены генетические исследования в гигиене.

Союз гигиены и генетики был предопределен, поскольку гигиена изучает влияние факторов окружающей среды на организм человека и в этом плане важным вопросом является оценка влияния факторов на наследственный аппарат. Для решения этого вопроса было необходимо привлечь методы и знания, накопленные генетикой, в частности, по мутагенезу.

Открытие индуцированного мутагенеза при действии рентгеновых лучей относится к 1927 г. За это открытие Г.Дж. Меллер получил Нобелевскую премию. В это время (20—30-е годы) советская генетика занимала ведущие позиции в мире. Открытие химического мутагенеза относится к 1946 г. и принадлежит советскому ученному И.А. Рапопорту и британской исследовательнице Ш. Ауэбах. Однако, начиная с 1939 г., и особенно после августовской сессии ВАСХНИЛ 1948 г., советская генетика переживала тяжелые времена, что привело к отставанию по всем направлениям этой науки.

С 1964 г. гонения на генетику прекратились, и началось ее возрождение. Уже в 1965—1967 гг. в Институте общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Сысина АМН СССР под руководством К.А. Рапопорта проведены первые исследования по оценке мутагенной активности химических загрязнителей. Изучена мутагенная активность формальдегида, эпихлоргидрина, диметилформамида, бора и ряда других соединений в опытах на дрозофиле и культуре эмбриональных фибробластов человека *in vitro* (Материалы конференции по итогам научных исследований за 1967 г. — М.: ИОКГ им. А.Н. Сысина РАМН, 1968, с. 70—72).

В дальнейшем в лаборатории токсикологии водных загрязнений под руководством проф. Г.Н. Красовского изучали мутагенную активность солей тяжелых металлов, соединений бора. Уже тогда была определена необходимость оценивать мутагенную активность в опытах на млекопитающих (ана-телефазный анализ частоты aberrаций хромосом в клетках костного мозга крыс, учет доминантных леталей у самцов крыс), а также на клетках человека (анализ aberrаций хромосом в культивируемых лимфоцитах человека *in vitro*).

В первой половине 70-х годов на стыке гигиены и генетики возникло новое научное направление — генетическая токсикология, цель которого — снижение мутагенного воздействия факторов окружающей среды на человека. Учитывая это, в 1976 г. впервые в гигиенических учреждениях страны директор ИОКГ им. А.Н. Сысина АМН СССР академик АМН СССР Г.И. Сидоренко при содействии директора Института медицинской генетики АМН СССР члена-корреспондента АМН СССР Н.П. Бочкова создал при лаборатории биохимии группу медицинской генетики, которую возглавил к.м.н. В.С. Журков. На совместном заседании научных советов по проблемам гигиены и генетики при Президиуме АМН СССР в 1977 г. Г.И. Сидоренко и Н.П. Бочков определили основные направления работы по оценке генетических последствий загрязнения окружающей среды. Они включали: разработку научной концепции обоснования ПДК мутагенных соединений в объектах окружающей среды, расширение исследований по установлению зависимости мутагенных эффектов от дозы и времени воздействия веществ, оценку мутагенных эффектов факторов окружающей среды при обследовании человека, инвентаризацию мутагенов в объектах окружающей среды, подготовку соответствующих методических документов, подготовку научных кадров. Следует отметить, что многие исследования Институт проводил и проводит в настоящее время в сотрудничестве с другими институтами страны и за рубежом (ВНИИДиСом, ВНИИ экспериментальной и клинической хирургии МЗ СССР; Омским медицинским институтом; Кемеровским государственным университетом; Чеченским государственным университетом; Башкирским государственным университетом; Институтом гигиены и эпидемиологии, Прага, ЧССР и др.). В.С. Журков активно участвовал в подготовке доклада Комитета Европейского общества по мутагенам окружающей среды «Скрининг мутагенов: общие принципы и минимальные критерии» (Biol. Zbl., 1978, Vol. 97, P. 217—222).

В 1981 г. группа медицинской генетики стала самостоятельной лабораторией. Главным направлением ее работы стало обоснование методических основ и принципов оценки мутагенных эффектов факторов окружающей среды при их гигиеническом нормировании. Были сформулированы основные принципы гигиенической оценки факторов окружающей среды:

- 1) анализ мутагенной активности — составная часть их общей токсикологической оценки;
- 2) 3-ступенчатая этапность исследований: этап выявления мутагенов, этап количественной оценки их мутагенности в опытах на млекопитающих и этап расчета «допустимой дозы» мутагена;
- 3) использование для регламентирования данных опытов на млекопитающих и в ряде случаев данных по обследованию лиц, контактирующих с мутагенами;
- 4) обязательный анализ зависимости мутагенного эффекта вещества от дозы в опытах на млекопитающих, определение по результатам исследований на млекопитающих «допустимой дозы» мутагена, которая должна учитываться при обосновании гигиенического норматива.

Основная цель 1-го этапа — выявление мутагенной активности вещества. Для этого этапа был проведен анализ и отбор адекватных тестов. Для выбора тестов проведены исследования теста Эймса, микроядерного теста, оценки аберраций хромосом в культуре лимфоцитов человека *in vitro*. На основании многолетних исследований была дана характеристика колебаний спонтанного уровня колоний ревертантов для 4 штаммов *S.typhimurium* и определены критерии учета мутагенных эффектов в teste Эймса (В.С. Журков, А.М. Дуган). Лаборатория одна из первых в стране ввела в практику токсикологических исследований микроядерный тест на клетках костного мозга млекопитающих (Е.Г. Фельдт). Был охарактеризован спонтанный уровень клеток с микроядрами в костном мозге мышей и крыс, разработан алгоритм оптимального расчета выборок, обоснован метод статистической обработки результатов, рекомендована стандартная схема проведения экспериментов, изданы методические рекомендации.

В опытах на мышах и крысах проведены исследования по изучению дозовых и времененных зависимостей эффектов мутагенов при разных путях поступления в организм. Результаты этих исследований позволили выбрать основные тесты для этапа II — оценки мутагенных эффектов в соматических клетках (метафазный анализ аберраций аберраций хромосом в клетках костного мозга) и половых клетках млекопитающих (учет доминантных летальных мутаций у самцов), обосновать адекватность проведения подострых экспериментов для оценки мутагенных эффектов факторов окружающей среды. Для регламентирования мутагенов обоснован расчет «допустимой дозы» мутагена ( $\text{ДД}_{\text{мут}}$ ), повышающей спонтанный уровень мутаций не более чем на 1%.

Этот подход является основой разработанных впервые в стране совместно с сотрудниками гигиенических лабораторий, возглавляемых в разное время академиком РАМН Ю.А. Рахманиным, профессором Р.И. Михайловой, профессором М.А. Пинигиным, профессором З.И. Жолдаковой, д.м.н. О.О. Синицыной, Методических указаний по изучению мутагенной активности химических веществ при обосновании их ПДК в воде (МЗ СССР, 1986) и «Временных методических указаний по обоснованию ПДК загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» (МЗ СССР, 1989). Он использован при изучении мутагенной активности более 50 химических соединений и препаратов при их гигиеническом регламентировании (ПДК, ОБУВ) в воде, атмосферном воздухе, почве, а также при оценке мутагенной активности пестицидов, пищевых добавок, лекарственных препаратов.

Совместно с лабораторией проф. З.И. Жолдаковой, используя величину соотношения допустимой дозы мутагена ( $\text{ДД}_{\text{мут}}$ ) к минимально-недействующей дозе ( $\text{МНД}_{\text{ток}}$ ) по токсическому эффекту, предложена классификация мутагенов по степени опасности. На ее основе выделены вещества, нормированные в воде водоемов и атмосферном воздухе, пороговые и безвредные уровни которых подлежат уточнению.

Ю.А. Ревазовой и В.С. Журковым разработана классификация пестицидов по степени мутагенной опасности. Сотрудники Института активно участвовали в разработке Методических указаний по оценке мутагенного эффекта фармакологических веществ (МЗ РФ, 2000, 2005), пестицидов (2002), прогнозированию канцерогенности фармакологических веществ в краткосрочных тестах (МЗ РФ, 2000, 2005).

Интенсивно развивались исследования по микроядерному тесту, который единственный в то время позволял расширить спектр органов для учета мутагенных эффектов в соматических и половых клетках млекопитающих как для более точного определения «допустимой дозы» мутагена, так и для прогноза потенциального канцерогенного эффекта исследуемых факторов. Разработаны новые и модифицированы существующие методики учета микроядер в эритроцитах периферической крови млекопитающих, клетках разных отделов желудочно-кишечного тракта, печени, легкого, мочевого пузыря, почек. В настоящее время этот набор органов дополнен анализом клеток щитовидной железы и семенников.

Впервые в мире разработана система оценки на млекопитающих органной специфичности цитогенетического действия различных факторов, показана ее эффективность не только для выявления потенциальных канцерогенов, но и для предсказания органной специфичности их действия, обоснована схема проведения экспериментов и анализа результатов. Для внедрения данного подхода в токсикологическую практику разработаны и утверждены Методические рекомендации «Оценка мутагенной активности факторов окружающей среды в клетках разных органов млекопитающих микроядерным методом» (М., 2001). В 2007 г. издана монография «Полиорганный микроядерный тест в эколого-гигиенических исследованиях». Полиорганный микроядерный тест в настоящее время расширен до кариологического анализа, позволяющего учитывать не только микроядра, но и весь спектр морфологических изменений ядра клетки, оценивать клеточную кинетику по показателям пролиферации и апоптоза. Такой подход позволяет в одном эксперименте учитывать цитогенетическое и цитотокическое действие исследуемого фактора.

Этот подход оказался востребованным в связи с быстрым развитием нанотехнологий и наноматериалов, которые считаются инертными и имеют свои особенности биологического действия, по сравнению с химическими соединениями. Остро всталла проблема создания системы тестирования наноматериалов для обеспечения их безопасности для человека. В рамках Программы РАМН «Нанотехнологии и наноматериалы в медицине на 2008—2015 гг.» в Институте начаты комплексные исследования по оценке генетической безопасности наноматериалов.

В научно-методологическом плане необходимо отметить высокий уровень корреляции между мутагенным и канцерогенным эффектами многих факторов, прежде всего физических и химических. Биологические факторы в этом отношении исследованы меньше. С 1983 г. в Институте работала

группа канцерогенеза, которая занималась проблемами нормирования канцерогенов, количественной оценки канцерогенных эффектов химических веществ, модификации эффекта канцерогенов широко распространенными химическими загрязнителями и рядом других вопросов. Параллельно разрабатывалась проблема использования краткосрочных тестов оценки мутагенности для предсказания канцерогенной активности химических веществ, проводились межинститутские исследования в рамках Комитета по канцерогенным веществам при МЗ СССР, и в рамках межлабораторной программы «Оценка краткосрочных тестов выявления канцерогенов» Международной программы по химической безопасности ВОЗ.

В исследованиях по модификации эффектов химических мутагенов и канцерогенов факторами окружающей среды малой интенсивности в качестве модификаторов изучены некоторые химические вещества, физические факторы (УФ), а также генотип животных. Впервые показано существенное модифицирующее влияние химических факторов на уровнях, близких к порогу общетоксического действия, на эффект химических мутагенов и канцерогенов, разработан алгоритм и подготовлены методические рекомендации (МЗ СССР, 1986) по проведению таких исследований.

С 1980 г. в Институте проводятся исследования по оценке мутагенной активности смесей химических веществ, загрязняющих объекты окружающей среды. В.В. Соколовским и В.С. Журковым впервые в гигиене обоснованы методологические и методические основы проведения таких исследований. В 1982 г. они также впервые ввели в гигиенические исследования термин «анализ суммарной мутагенной активности» (СМА), под которым понималась характеристика мутагенной активности всей суммы загрязнений объектов окружающей среды, исследованная на биологических тест-объектах.

В совместных исследованиях сотрудников Института и других научных и практических учреждений страны обоснованы схемы проведения этих исследований, основные показатели оценки загрязнения сред мутагенами; существенно расширен спектр биотестов оценки СМА. Наряду с традиционным тестом Эймса для оценки СМА в практику введены тесты на дрозофиле (Ф.И. Ингель), растениях (М.А. Нечкина, Саратовский НИИ сельской гигиены), мышах (В.А. Демаков), люминесцентный бактериальный тест (Л.В. Хрипач). Подготовлены соответствующие Методические указания по экспериментальной оценке суммарной мутагенной активности загрязнений воздуха и воды (МЗ СССР, 1990). Разработанная методическая база позволила изучить совместно с гигиеническими лабораториями Института СМА загрязнений атмосферного воздуха, воды водоемов, питьевой воды, почвы, твердых и жидких отходов, строительных материалов.

Совместно с лабораторией гигиены питьевого водоснабжения (академик РАМН Ю.А. Рахманин, д.м.н. Р.И. Михайлова) и рядом учреждений страны работы по анализу СМА воды проведены по следующим направлениям: контроль СМА воды водоисточников и питьевой воды; связь СМА питьевой воды с показателями качества воды поверхностных водоисточников и с тех-

нологиями водоподготовки; оценка эффективности в отношении СМА воды различных устройств и технологий кондиционирования питьевой воды; контроль СМА сточных вод и оценка влияния способов их очистки и обеззараживания на уровень СМА.

Параллельно с экспериментальными исследованиями в лаборатории интенсивно развивались исследования по анализу мутагенных эффектов у лиц, контактирующих с известными и предполагаемыми мутагенами. В.С. Журковым проведена большая работа по оценке спонтанного уровня аберраций хромосом в лимфоцитах здоровых доноров, по статистическому планированию исследований хромосомных аберраций у лиц, контактирующих с мутагенами, по обоснованию особенностей проведения таких исследований у профессиональных контингентов и у населения. Изучен уровень аберраций хромосом у населения г.Шевченко, проживающего в условиях длительного потребления опресненной питьевой воды; у детей, проживающих в городе с развитой нефтехимической промышленностью (Омск), у работников операционных. Результаты вошли в руководство, подготовленное Научной группой по методологии проведения исследований по оценке безопасности химических веществ (SGOMSEC, 1987). Наряду с цитогенетическими исследованиями изучались частоты врожденных пороков, распределения массы тела и роста новорожденных в Москве и других городах.

При обследовании населения и производственных контингентов существенно расширен спектр методов исследований. Наряду с традиционным учетом аберраций хромосом в лимфоцитах периферической крови активно использован учет микроядер в клетках слизистой щеки, учет микроядер в лимфоцитах, а также учет врожденных пороков развития и врожденных морфогенетических вариантов у детей. Большие исследования показали связь оксидантного статуса и уровня эмоционального стресса у обследованных людей с частотой показателей генотоксичности в клетках человека (Л.В. Хрипач, Ф.И. Ингель).

В Институте разработана схема комплексных исследований генотоксических эффектов факторов окружающей среды и производственных факторов у человека, включающая: экспертно-аналитическую оценку мутагенного потенциала соединений, встречающихся на обследуемой территории; оценку СМА загрязнений объектов окружающей среды; биоиндикацию генотоксических эффектов в обследуемых группах с использованием биомаркеров воздействия и биомаркеров эффекта.

Данная схема наиболее полно применена при обследовании рабочих и населения в районе завода по производству синтетических волокон (Курск), населения, проживающего в зоне Тоцкого полигона, рабочих Московского нефтеперерабатывающего завода, рабочих и населения г.Чапаевска. Выполнены значимые исследования по оценке цитогенетического статуса служащих крупного офисного центра г.Москвы (совместно с лабораторией Ю.Д. Губернского), населения г.Магнитогорска (совместно с сотрудниками Магнитогорского государственного университета), детей г.Тулы, проживаю-

ших в условиях разных уровней загрязнения атмосферного воздуха, детей, проживающих вблизи предприятия по производству кофе (совместно с лабораторией М.А.Пинигина); целлюлозно-бумажного комбината (совместно с лабораторией С.И. Иванова); населения Вьетнама, проживающего на территориях, загрязненных диоксинсодержащими гебицидами (совместно с д.б.н. Н.В. Умновой, Совместный Российско-Вьетнамский Тропический научно-исследовательский и технологический центр). В результате проведенных исследований даны заключения по наличию или отсутствию влияния исследуемого фактора непосредственно на население, характеру этого действия, расчету относительного риска цитогенетических нарушений, выделению групп риска среди обследованных, что позволило обосновать необходимость профилактических мероприятий на данных территориях.

Показано, что: групповые сравнения биомаркеров эффекта позволяют оценить генетическую безопасность исследуемых факторов; индивидуальная оценка комплекса показателей позволяет формировать группы риска с целью дальнейшей коррекции состояний.

Этот подход имеет большое значение для контроля эффективности индивидуальных профилактических мероприятий, в случае заболевания — для контроля и коррекции лечения, и в целом, может быть базисом «Genom Health Clinic» («Клиники здоровья генома») — новой парадигмы предотвращения заболеваний на индивидуальном уровне (Fenech M., 2007).

В современных токсикологических исследованиях в последние годы начало интенсивно развиваться направление, связанное с генетически обусловленной чувствительностью человека к неблагоприятному действию факторов окружающей среды. В Институте под руководством проф. Ю.А. Ревазовой проведены исследования по оценке нестабильности генома при действии химических веществ с учетом биомаркеров чувствительности на генетическом («гены предрасположенности»), клеточном (репарации ДНК), организменном (стресс, оксидантный статус) уровнях.

Это направление определило необходимость применения новых методов оценки биомаркеров чувствительности, к которым можно отнести аллельные варианты генов «предрасположенности» или «устойчивости» к факторам окружающей среды, развитию патологических состояний или мультифакториальных заболеваний (МФЗ). Известно, что этиопатогенетическую основу МФЗ составляют функционально-ослабленные варианты определенных генов (генов «предрасположенности»), повреждающий эффект которых реализуется на фоне действия неблагоприятных факторов окружающей среды. Для изучения этих генов, создания панелей генетических маркеров для выявления экологически-обусловленной патологии в Институте создана лаборатория молекулярно-генетической диагностики. Развитие этого направления позволяет корректно формировать группы повышенного генетического риска и риска ряда МФЗ, таких, как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легких, рак груди, острый лейкоз, рак толстого кишечника.

В Институте получены новые данные о роли генов-кандидатов в развитии метаболического синдрома с учетом факторов образа жизни: гиподинамии, нарушений питания, психоэмоционального стресса; создана генетическая тест-система для оценки эффективности и безопасности применения противоэпилептических препаратов с возможностью индивидуального прогнозирования их побочных и токсических эффектов. В рамках Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия и профилактика» выполняется тема по изучению влияния генетического полиморфизма систем иммунного ответа и биотрансформации ксенобиотиков на характер протекания и скорость прогрессирования бронхиальной астмы у детей, контактирующих с химическими загрязнениями окружающей среды. Результаты исследования имеют большое значение для разработки стратегии ранней диагностики и профилактики возникновения бронхиальной астмы, формирования групп риска, своевременного прогнозирования течения этого заболевания и выбора адекватной тактики терапии.

Перспективы дальнейшей работы в первую очередь связаны с разработкой или пересмотром и утверждением на уровне Министерства здравоохранения и социального развития РФ ряда методических документов, регулирующих проведение генетических исследований в области гигиены, гармонизированных с международными подходами и учитывающих достижения Института в этой области знаний.

Также они определяются основными направлениями по оценке влияния факторов окружающей среды с использованием биомаркеров чувствительности, эффекта и экспозиции. Причем, определение двух первых типов биомаркеров в Институте хорошо разработано, тогда как для определения биомаркеров экспозиции пока не создана методическая база, хотя их определение крайне необходимо, при оценке эффектов наноматериалов и других загрязнений окружающей среды. Комплексные обследования людей или моделирование эффектов на животных с анализом всех групп биомаркеров могут иметь как практическое значение, так и большое научное значение по определению новых общебиологических закономерностей реализации молекулярных процессов на субклеточном, клеточном органном и организменном уровнях. Перспективными представляются также разработка генетических аспектов проблемы диагностики и профилактики новообразований, экологически обусловленных заболеваний, преждевременного старения.

Комплексное рассмотрение указанных проблем на объединенном Пленуме научных советов позволит не только дать объективную расширенную оценку достигнутых успехов в развитии генетических исследований в профилактической медицине, но и несомненно будет способствовать их более активному внедрению в различных разделах медицины, которую на современном этапе рассматривают в соответствии с концепцией «П4»: медицина предиктивная, персонифицированная, предупредительная и партнерская, каждый элемент которой имеет свои контролируемые и в определенной части управляемые генетические аспекты.

Таким образом, на протяжении 40 лет в Институте разрабатываются генетические исследования, необходимые для решения различных гигиенических проблем. Применение генетических методов и подходов позволяет укрепить и усилить доказательную базу при определении уровней безопасности различных загрязнений питьевой воды, атмосферного воздуха, почвы, отходов, гигиенической оценке различных технологий, оценке безопасности наноматериалов и других новых техногенных продуктов, гигиенической характеристике определенных территорий для проживания населения. В то же время интенсивное развитие генетики ставит перед нами все больше вопросов, которые требуют своего решения.

### **Молекулярно-генетические маркеры профессиональной бронхолегочной патологии**

**Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П.**

*Учреждение РАМН НИИ медицины труда РАМН, Москва, Россия*

Комплексное и комбинированное воздействие вредных факторов производственной среды, приводит к возникновению и развитию бронхолегочной патологии различного генеза. Болезни органов дыхания от воздействия промышленных аэрозолей занимают ведущее место в структуре профессиональной заболеваемости трудоспособного населения в России. Они характеризуются высокой распространностью и неуклонным ростом. В настоящее время не теряют своей актуальности исследования по изучению механизмов повреждения легочной ткани, изысканию возможностей ранней диагностики и лечения данной патологии.

Ведущую роль в формировании необратимого компонента бронхиальной обструкции при хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОЗЛ) играют ремоделирование стенок бронхов и формирование пневмофиброза, зависящие от многих факторов, в частности, и от увеличения активности коллагенообразования в легких.

Фиброз традиционно рассматривают как прогрессирующий патологический процесс, в который вовлекаются многочисленные клеточные и молекулярные механизмы, приводящие к накоплению в избытке углеводно-белковых компонентов матрикса в межклеточном пространстве. Если этот процесс сопровождается неэффективной резорбцией соединительной ткани, а также чрезмерной регенерацией и репарацией, то нарушается нормальная архитектоника легочной ткани и в итоге развивается пневмофиброз. Ремоделирование стенок бронхов и формирование пневмофиброза зависят от многих факторов, в особенности от выраженности и длительности воспаления. Хронический воспалительный процесс в бронхолегочной системе стимулирует опосредованные различными цитокинами и другими факторами процессы накопления фибрина в просвете альвеол и мелких бронхов и повышение коллагенообразования в легких.

**Протеолиз и бронхолегочная патология.** Основным ферментом, повреждающим эластические структуры бронхолегочного дерева, является нейтрофильная эластаза (НЭ), которая способна вызывать деградацию не только эластина, но и нативного коллагена и протеогликанов дыхательных путей, что делает ее участником процесса склерозирования. Кроме того, НЭ расщепляет многие растворимые протеины — иммуноглобулины, факторы коагуляции, компоненты комплемента и многие протеазные ингибиторы, в том числе и  $\alpha$ 1-антитрипсин. Весьма важным представляется значение НЭ как регулятора воспаления. Известна стимулирующая активность НЭ на продукцию бронхиального секрета и способность подавлять цилиарную активность эпителия, усугубляя тем самым течение заболевания.

В процессе деградации эластина и коллагена в легких участвуют сериновые (эластаза, катепсин G), цистeinовые (катепсины B,C,H,L) и матриксные металлопротеиназы протеазы (ММП-1,2,3,7,8,9,12) и их ингибиторы — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1,2,3,4),  $\alpha$ 1-ингибитор протеина (α1-ИП).

**Матриксные металлопротеиназы.** ММП относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом соединительно-тканного матрикса в норме и при патологии. Известно более 20 представителей этого семейства, которые на основании доменной структуры и субстратной специфичности можно разделить на 5 подсемейств:

- 1) коллагеназы (ММП-1,8,13,18);
- 2) желатиназы (ММП-2,9);
- 3) стромелизины (ММП-3,10,11);
- 4) мембранный тип ММП — МТ-ММП (ММП-14,15,16,17);
- 5) ММП, не относящиеся к известным подсемействам (ММП-7,12,19,20).

ММП играют важную роль в физиологических и патологических процессах, включая эмбриогенез, тканевое ремоделирование, заживление ран, воспаление, артрит, и др.

Активность ферментов в тканях зависит от уровня экспрессии их генов и от наличия активаторов и ингибиторов. ММП относятся к «индуцируемым» ферментам, транскрипция, превращение и активация которых зависит от целого ряда факторов (цитокинов, факторов роста и некроза опухолей, химических агентов и др.).

Проблема изучения роли системы ММП в патогенезе профессиональных заболеваний органов дыхания, а также разработка информативных маркеров данных систем, безусловно, являются актуальными, как в плане расширения представления о роли системы «протеолиз—антипротеолиз» в формировании профессиональной бронхолегочной патологии, так и в плане использования полученных результатов в качестве основы для разработки системы профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания.

Генетические исследования являются важной составляющей для решения множества задач современной науки. Понимание вклада генетических факторов в развитие болезни предполагает идентификацию связанных с данной патологией генетико-биохимических полиморфизмов. Большинство признаков в организме определяется не одним, а несколькими генами.

Наследственная предрасположенность к бронхолегочной патологии определяется взаимодействием генетических систем. При данной патологии количественные показатели гомеостаза определяются как генетическими факторами, так и вредными факторами производственной и окружающей среды, причем существует порог, за пределами которого гомеостаз легко нарушается. Заболевания органов дыхания относят к мультифакториальным. Для них характерно большое разнообразие клинических форм и индивидуальных проявлений, высокая частота распространения в популяции независимо от географических и социальных факторов, варьирующий возраст проявления болезни.

Причинами наследственной предрасположенности к заболеваниям легких являются неблагоприятные сочетания полиморфных вариантов генов, приводящие к нарушениям нормального функционирования систем. Нарушение структуры гена может привести к дефициту важного белка или синтезу его аномальной формы (гиперсекреторные полиморфные варианты генов). В последние годы обнаружены сотни тысяч новых точечных мутаций и генных вариантов в геноме человека.

Наряду с этим выявлена индивидуальная вариабельность во многих регуляторных (промоторных и инtronных) участках физиологически важных генов. По определению, эти генные варианты не затрагивают кодирующие нуклеотидные последовательности и первичную структуру белкового продукта, однако существенно изменяют транскрипционную активность генов и продукцию специфических белков. В связи с этим у носителей «гиперактивных» промоторных вариантов может усиливаться склонность к различным заболеваниям. Клинически значимые варианты регуляторных мутаций выявляются у 10–40% населения, что определяет их большое социальное значение.

Гиперсекреторные мутации приводят к биохимическим, структурным и функциональным нарушениям, обусловливая индивидуальную предрасположенность к возникновению бронхолегочной патологии.

В ответных реакциях организма на воздействие факторов производственной среды и трудового процесса и при выявлении биомаркеров индивидуальной восприимчивости представляется важным изучение так называемых генов чувствительности или генов предрасположенности, к которым относят патологические или нейтральные гены, которые при определенных неблагоприятных условиях могут способствовать развитию того или иного заболевания.

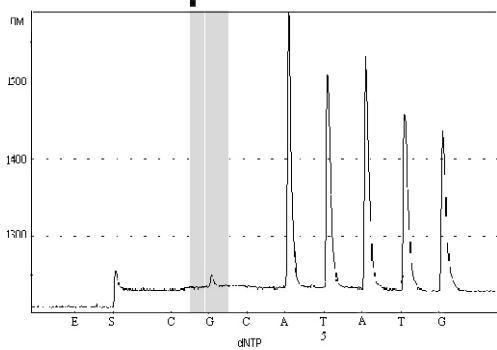
Из генов триггеров наибольший интерес при изучении механизмов развития профессиональной бронхолегочной патологии представляют гены, приводящие к нарушениям равновесия в системе «протеолиз—антипротеолиз».

Сочетание неблагоприятных генетических полиморфизмов ферментов или их ингибиторов усиливает процессы протеолиза, усугубляет состояние пациента, вызывая раннее развитие и более тяжелое протекание патологических изменений бронхолегочной системы. Как примеры таких неблагоприятных гипо- и гиперсекреторных аллелей можно рассматривать генетический полиморфизм  $\alpha$ 1-ИП и ММП-1.

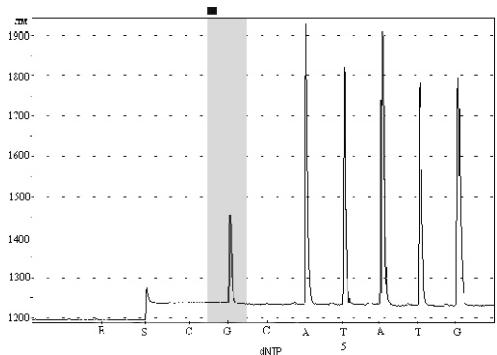
Нами проведено определение генетического полиморфизма гена ММП-1 и  $\alpha$ 1-ИП у 130 чел. У 100 чел. установлена профессиональная патология бронхолегочной системы от воздействия промышленного аэрозоля сложного состава. Среди них были лица с такими диагнозами, как профессиональный хронический бронхит, профессиональная бронхиальная астма, пневмокониозы (силикоз и гиперчувствительный пневмонит); 30 чел работали на асбестоцементном комбинате, подвергаясь воздействию вредных факторов производственной среды, однако установленной профессиональной патологии не имели.

**Методы генотипирования ММП-1 и  $\alpha$ -1 ИП.** Для определения генетического полиморфизма гена ММП-1 совместно с лабораторией постгеномных технологий НИИ МТ РАМН (зав. лабораторией постгеномных технологий, академик РАМН В.В. Покровский) разработан новый метод определения инсерций/делеций гуанина в положении -1607 гена ММП-1. Ген ММП-1 расположен в 11-й паре хромосом. Определен характер полиморфизма инсерций/делеций гуанина (1607delG) в промоторном участке гена ММП-1 (с использованием базы данных NCBI). Наличие инсерции/делеции влияет на уровень транскрипции гена, обуславливая повышенный синтез профериента и, как следствие, повышение активности ММП-1, избыток которой способствует деструкции компонентов соединительной ткани. При этом гомозиготный вариант с делецией гуанина 2G имеет более высокую транскрипционную активность, чем промотор с гетерозиготным аллельным вариантом гена, имеющий инсерцию гуанина 1G в промоторной области. При этом отсутствие инсерций/делеций гуанина определяет нормальный уровень синтеза и активности фермента.

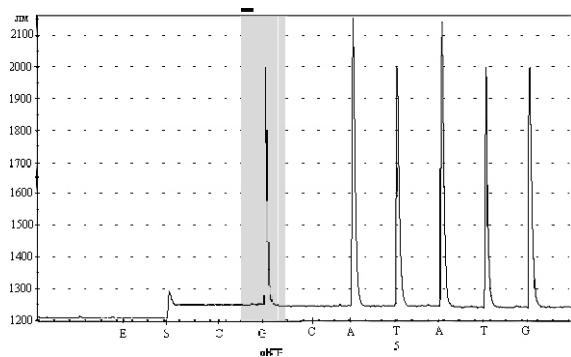
Используемый в основе метода принцип пиросеквенирующего синтеза обеспечивает надежность и точность полученных результатов, высокую пропускную способность, максимальную автоматизированность процесса, быстроту проведения анализа. Пиросеквенирование является новым поколением методик секвенирования, нашедшее свое применение как в фундаментальных исследованиях, так и в диагностических целях. Разработанная тест-система на выявление полиморфных гиперсекреторных вариантов гена ММП-1 позволит определять индивидуальный риск развития заболеваний бронхолегочной системы при воздействии вредных производственных факторов (Заявка на патент №2010134590 от 19.08.2010, «Способ прогнозирования риска развития профессиональной бронхолегочной патологии»). Пример определения полиморфных вариантов генов представлены на пирограммах (рис. 2—4).



**Рис. 2.** Пирограмма пациента с G2 вариантом гена ММП-1



**Рис. 3.** Пирограмма пациента с G1 вариантом гена ММП-1

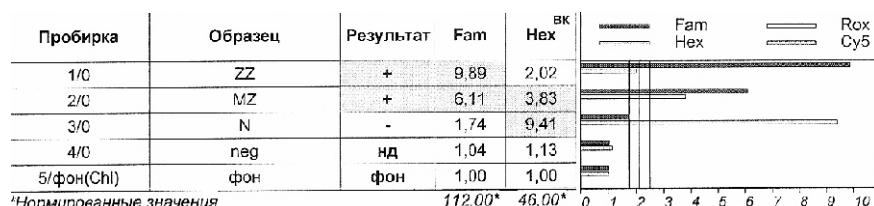


**Рис. 4.** Пирограмма пациента с отсутствием делеций/инсерций — нормальным вариантом гена ММП-1

Определение генетического полиморфизма  $\alpha$ -1ИП проводили методом, разработанным и запатентованным в НИИ Медицины труда РАМН «Способ определения риска развития фиброзных изменений в легких и печени» (№2002108481/14(008767) от 02.04.2002). Для определения полиморфных вариантов гена  $\alpha$ 1-ИП был разработан метод флюоресцентной детекции результатов ПЦР. Подобраны флюоресцентные зонды, используемые при детекции продукта ПЦР в модификации FLASH по конечной точке на детекторе флуоресценции «Джин» (Метод разработан совместно с сотрудником лаборатории ПЦР-диагностики Московской станции переливания крови, филиала центра крови ФМБА, д.б.н. А.А. Еловым). Данный метод позволяет сократить время проведения и стоимость анализа, а также делает более безопасным проведение анализа для персонала.

В основе гибридизационно-флюоресцентной (ГФ) детекции лежит принцип гибридизации флюоресцентно-меченного олигонуклеотидного зонда с комплементарным участком амплифицируемой ДНК-мишени, в результате которой происходит нарастание интенсивности флуоресценции. Присутствие такого зонда в реакционной смеси позволяет регистрировать накопление продуктов амплификации непосредственно в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР) (детекция в режиме «реального времени», «Real-time PCR») или по ее окончании (детекция по «конечной точке», «End-point analysis») путем измерения интенсивности флюоресцентного сигнала. В обоих случаях детекция результатов ПЦР осуществляется без извлечения продуктов реакции из пробирок, что позволяет свести к минимуму риск контаминации продуктами ПЦР. Дополнительным преимуществом данной модификации метода ПЦР является возможность автоматизировать учет результатов анализа, снизить субъективизм в интерпретации результатов. Результаты определения полиморфных вариантов гена  $\alpha$ 1-ИП представлены на рис. 5, 6.

**Результаты генотипирования ММП-1 и  $\alpha$ -1 ИП.** У больных с различными формами профессиональной бронхолегочной патологии установлено наличие гиперсекреторных мутаций гена ММП-1, что свидетельствует об участии генетически детерминированной системы «протеолиз—антипротеолиз» в патогенезе указанной бронхолегочной патологии от воздействия промышленных аэрозолей сложного состава.



**Рис. 5.** Результаты определения MZ и ZZ полиморфных вариантов гена  $\alpha$ -1ИП у обследованных лиц

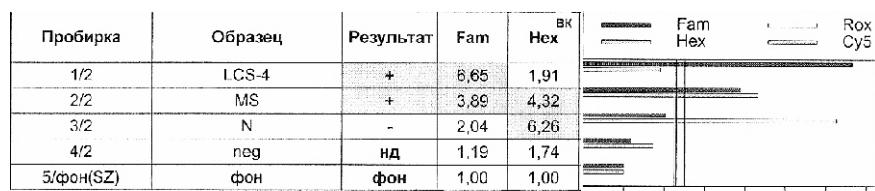
Наибольшее количество гиперсекреторных мутаций G1 и G2 гена ММП-1 — 20% и 18% — обнаружено у больных профессиональным хроническим бронхитом и профессиональной бронхиальной астмой соответственно, в группе больных силикозом — 9%. У работников асбестцементного комбината обнаружено наличие гиперсекреторных мутаций G1 и G2 гена ММП-1 у 9% лиц. Указанные изменения могут являться ранними маркерами риска развития бронхолегочной патологии при воздействии производственных факторов.

Изучена зависимость особенностей клинического течения профессиональных заболеваний органов дыхания (выраженность дыхательной недостаточности, наличие пневмосклероза и эмфиземы легких, наличие сочетанной патологии) от наличия полиморфных вариантов генов ММП-1 и  $\alpha 1$ -ИП.

При сопоставлении тяжести клинического течения заболевания и наличия мутаций была выявлена достоверная связь между этими показателями. Так, при наличии гетеро- и гомозиготных вариантов частота развития эмфиземы легких и пневмосклероза существенно превышает наличие этих клинических признаков у лиц при отсутствии мутаций. Эмфизема у носителей гетерозиготного генотипа гена ММП-1 G1 встречалась у 71% лиц ( $\chi^2 = 17,2$  при  $p < 0,0001$ ), у носителей гомозиготного генотипа гена ММП-1 G2 — у 84% лиц ( $\chi^2 = 14,8$  при  $p < 0,0001$ ), при отсутствии инсерций/делеций эмфизема встречалась в 28% случаев.

Признаки пневмосклероза у носителей гетерозиготного генотипа гена ММП-1 G1 встречались у 58% лиц ( $\chi^2 = 12,8$  при  $p < 0,0001$ ), у лиц, имеющих гомозиготный вариант генотипа гена матриксной металлопротеиназы-1 G2, частота встречаемости составила 42% ( $\chi^2 = 4,6$  при  $p < 0,032$ ), тогда как при отсутствии инсерций/делеций признаки пневмосклероза наблюдались у 16%.

Мутации гена  $\alpha 1$ -ИП выявлены у 6% обследованных с диагнозами: профессиональная бронхиальная астма, гиперчувствительный пневмонит, профессиональный бронхит. У двух больных выявлены полиморфные PiMS генотипы, у пяти лиц выявлены PiMZ генотипы. Полученные результаты подтверждают проведенные ранее исследования по выявлению гипосекреторных вариантов генов  $\alpha 1$ -ИП и их роль в патогенезе профессиональной бронхолегочной патологии в нашем институте.



\*Нормированные значения

103,00\* 66,00\*

**Рис. 6.** Результаты определения MS полиморфного варианта гена  $\alpha 1$ -ИП у обследованных лиц

Представляло интерес проанализировать сочетание полиморфных аллельных вариантов генов ММП-1 и  $\alpha$ 1-ИП, один из которых связан с гиперсекрецией ММП-1, обладающей деструктивным действием, а другой — с гипосекрецией  $\alpha$ 1-ИП и снижением ингибиторного потенциала у отдельных лиц. У 5 чел. выявлено сочетание двух мутаций. Анализ зависимости тяжести клинического течения от наличия сочетания неблагоприятных аллельных вариантов гена ММП-1 и  $\alpha$ 1-ИП представлен в таблице.

Проведенный анализ выявил, что наличие совпадения гипо- и гиперсекреторных аллелей генов ММП-1 и  $\alpha$ 1-ИП характеризуется более тяжелым течением (дыхательная недостаточность — 2, 2–3 степени, наличие эмфиземы легких и сочетанной бронхолегочной и кожной патологии).

**Заключение.** Таким образом, учитывая данные изменения, можно предположить, что повышенная экспрессия гена ММП-1, обусловленная генетическим полиморфизмом в промоторе данного гена, и наличие дефицитных аллелей гена  $\alpha$ 1-ИП играют важную роль в раннем развитии тяжелых осложнений заболевания, определяя неблагоприятный прогноз течения. Данные показатели могут служить информативными критериями, определяющими индивидуальный риск развития, тяжесть клинического течения и прогноз профессиональной бронхолегочной патологии.

## **Очевидное и невероятное в представлениях о мутационном процессе у человека**

*Бочкин Н.П.<sup>1</sup>, Дурнев А.Д.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Учреждение РАМН НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН,  
Москва, Россия

<sup>2</sup> Учреждение РАМН Медико-генетический научный центр РАМН,  
Москва, Россия

При формировании законодательных и правовых основ обеспечения генетической безопасности факторов и объектов окружающей и производственной среды в целях сохранения здоровья человека надо исходить из понимания закономерностей мутационного процесса у человека. Научно-методические основы такой работы складываются из очевидных, теперь хорошо доказанных генетиками, гигиенистами и токсикологами, положений или парадигм. Однако современные представления о мутационном процессе содержат много невероятных фактов, пока не нашедших объяснений, но их необходимо принимать во внимание, а, следовательно, они подлежат первоочередной научной разработке.

К очевидным закономерностям мутационного процесса у человека, подтвержденным в течение десятилетий, можно отнести следующие:

1. Мутагенез — универсальное и фундаментальное свойство всех живых организмов, включая человека. Мутации возникают в зародышевых и соматических клетках на генном, хромосомном и геномном уровнях.

2. Мутагенез — многоэтапный процесс. Его первичным актом является нарушение химической структуры ДНК. Первичные повреждения ДНК фиксируются в мутации в процессе репарации и репликации ДНК. У человека обнаружено более 130 генов, участвующих в репарации ДНК. Многие мутагены требуют метаболической активации.

3. Интенсивность мутагенеза существенно повышается под действием многих физических, химических и биологических факторов (индуцированный мутагенез). Изучены общие закономерности индуцированного мутагенеза: зависимость эффекта от дозы или концентрации, от времени воздействия и после воздействия, от специфики мутагенного фактора, от комбинированного действия мутагенов.

4. Мутагенез индуцируется не только за счет прямого контакта мутагена с ДНК, но также опосредованно через образование эндогенных мутагенов. Большинство мутагенов имеет смешанный характер действия; при их воздействии реализуются оба механизма.

5. Интенсивность спонтанного и индуцированного мутагенеза зависит от генотипических особенностей организма, определяющих биотрансформацию, активность репарационных и детоксицирующих систем, а также состояния здоровья, алиментарных факторов питания и экологического окружения.

6. Мутагены «наводняют» среду обитания человека. Известно более 1000 доказанных на клетках человека химических мутагенов. Они встречаются в пище, среди лекарств, производственных факторов, в коммунальной среде, атмосфере городов, воде.

7. Индуцированный мутагенез может быть модифицирован как в сторону уменьшения (антимутагенез), так и в сторону увеличения (комутагенез) под действием лекарственных и пищевых факторов.

8. Медицинская значимость мутагенеза определяется ведущей ролью индуцированных мутаций в увеличении генетического груза, уровней врожденных пороков развития, наследственных, онкологических и сложно наследуемых заболеваний, снижении общей приспособленности человека.

«Невероятные» наблюдения, требующие изучения и объяснения, позволяют ставить следующие вопросы:

1. Чем объяснить высочайшую частоту первичных повреждений в ДНК? Каков эволюционный смысл этой характеристики генома и клетки?

2. Каковы механизмы колебаний интенсивности мутационного процесса в зависимости от изменений магнитного поля Земли?

3. Чем объяснить отсутствие выраженных зависимостей между уровнями мутационных повреждений и величинами экспозиции мутагенами окружающей среды в эпидемиологических исследованиях?

4. Почему не улавливаются мутагенные эффекты в зародышевых клетках человека? Это мейотический отбор, или отбор гамет и зигот, или низкая первичная повреждаемость, или повышенная репарательность?

5. Реально ли оценить суммарный груз индуцированного мутагенеза при условии инвентаризации мутагенов в среде обитания человека (лекарства, пища, быт, производство, почва, вода, атмосфера)?
6. Каков вклад отсроченного мутагенеза в отдаленные последствия мутагенных воздействий и каковы его механизмы?
7. Применимы ли теориями мишени для радиационного мутагенеза и теория массового обслуживания для химического мутагенеза в свете современных представлений о механизмах мутационного процесса?
8. Чем объясняются индивидуальные различия в интенсивности индуцированного мутагенеза? Биотрансформацией ксенобиотиков-мутагенов? Разной чувствительностью к первичным повреждениям? Другими характеристиками?
9. Каковы закономерности тканевой специфики мутагенных воздействий и их модификации?
10. Вызывают ли мутагены эпигенетические эффекты через изменение экспрессии генов?

**Генетическая токсикология:  
современное состояние и перспективы**  
*Дурнев А.Д.<sup>1</sup>, Ревазова Ю.А.<sup>2</sup>, Бочков Н.П.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Учреждение РАМН НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН,  
Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт гигиены, токсикологии и химической безопасности  
ФНЦ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>3</sup> Учреждение РАМН Медико-генетический научный центр РАМН,  
Москва, Россия

Основными задачами генетической токсикологии (ГТ) являются исследование механизмов мутагенеза и его закономерностей в соматических и зародышевых клетках, скрининг и мониторинг потенциальных мутагенов, разработка методов выявления мутагенных эффектов, изучение возможностей модификации мутагенеза и оценка риска мутагенных воздействий.

Начальный этап развития ГТ был направлен на отбор наиболее чувствительных методов и тест-систем. Исследования проводились в «сверхжестких» условиях, результатом стало не только выявление реальных мутагенов, но также получение большого количества неопределенных и ложноположительных результатов. Вместе с этим, была создана и начала успешно функционировать система скрининга и мониторинга мутагенов.

Современный этап развития генетической токсикологии характеризуется переходом «от охоты за мутагенами, к защите генома». Основополагающие подходы к оценке мутагенности химических веществ не претерпели существен-

ных изменений, однако системы тестирования стали более компактны и больше нацелены на получение данных, позволяющих реально оценить мутагенный потенциал вещества при его испытаниях в реальных дозировках. Отсутствие мутагенности рассматривается как неотъемлемый критерий безопасности новых лекарств, пестицидов, пищевых соединений и ряда других соединений. Были установлены новые механизмы и источники мутагенеза. В частности, мутагенез, возникающий за счет формирования эндогенных мутагенов в условиях окислительного стресса, мутагенез, возникающий вследствие эмоционально-стрессовых воздействий и иммибилизационного стресса, корпускулярный мутагенез.

Сегодня очевидна необходимость развития исследований по оценке тканеспецифичности мутагенеза, роли генетических полиморфизмов в формировании индивидуальной чувствительности к действию мутагенов, выявления не только мутагенных, а также ДНК повреждающих и комутагенных эффектов, изучения значимости пищевых факторов в модификации чувствительности к мутагенным воздействиям и целый ряд других не менее масштабных вопросов. Важнейшие среди них: разработка адекватных подходов к оценке генотоксичности наночастиц и наноматериалов, лекарственных антисмысловых последовательностей и других продуктов биотехнологий. Большое внимание привлекает исследование роли апоптоза в модификации эффектов мутагенов/генотоксикантов.

Научно подготовленным и перспективным выглядит внедрение в область генотоксикологии новых разрабатываемых подходов оценки генотоксичности, базирующихся на «-омик-технологиях». Однако этот путь не может быть быстрым из-за необходимости специальных исследований по верификации протеомных, геномных и метаболомных методов и их перекрестной проверке.

К настоящему моменту понимание этиопатогенетической роли генотоксических поражений генома вышло за границы наследственной и онкологической патологий. Все чаще генотоксические поражения рассматривают как наиболее общий фактор, играющий определяющую роль в развитии сердечно-сосудистых, нейродегеративных заболеваний и старения в целом. Это предопределяет быстрый спурт исследований в области фармакологической и нутрициологической профилактики генотоксических эффектов. Уже существует положительный опыт создания и апробации первых фармакологических корректоров мутагенеза и функциональных пищевых продуктов с антимутагенными свойствами.

Проведены многочисленные собственные экспериментальные исследования, обосновывающие и подтверждающие изложенные тезисы.

## **Полиморфизм генов как индикатор чувствительности человека к факторам среды**

**Абилев С.К.**

*Учреждение РАН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН,  
Москва, Россия*

Клеточный гомеостаз обеспечивается функционированием многочисленных систем защиты, придающих устойчивость клеток к эндо- и экзогенным воздействиям. Сочетание полиморфных генов, принимающих участие в функционировании этих систем, определяет индивидуальный характер ответа клеток человека на действие генотоксичных факторов среды. Ксенобиотики различной природы, попадающие в организм из окружающей среды, трансформируются в гидрофильные соединения и выводятся из организма в результате работы ферментов I-й и II-й фаз детоксикации, кодируемых генами суперсемейства цитохромов P450 и глутатион-S-трансфераз. Полиморфизм этих генов определяет характер спектра реакционноспособных метаболитов ксенобиотика и динамику их детоксикации.

Поддержание стабильности генетического материала и индивидуальная чувствительность клеток человека к мутагенам различной природы во многом зависит также от генов *p53* и *MTHFR*, мутации в которых могут влиять на каскад низележащих реакций и, в конечном итоге, — на уровень защиты ДНК клетки. Биологическая роль гена *p53* — это обеспечение стабильности генома и генетической однородности клеток в целостном организме.

Полиморфизм гена *MTHFR* является важным предиктивным фактором при диагностике не только различных наследственных патологий, но и заболеваний, развивающихся в результате действия факторов среды.

## **Радиационный риск развития злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний у населения, подвергшегося хроническому облучению**

**Аклеев А.В., Крестинина Л.Ю., Старцев Н.В.**

*ФГУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины,  
Челябинск, Россия*

Одним из наиболее вероятных эффектов радиационного воздействия являются злокачественные новообразования (ЗНО), в основе которых лежат мутационные изменения в одиночных стволовых клетках тканей. Имеются данные, что при дозах выше 1 Гр в облученных популяциях человека может также возрастать и частота сердечно-сосудистых заболеваний (ICRP, 2007). Необходимо отметить, что данные по радиационному канцерогенезу у человека остаются противоречивыми, а по нераковым эффектам при хроническом облучении в диапазоне низких и промежуточных доз отсутствуют.

В работе представлен анализ радиационного риска ЗНО и сердечно-сосудистых заболеваний у жителей прибрежных сел р.Теча, подвергшихся хроническому радиационному воздействию вследствие сброса радиоактивных отходов ПО «Маяк» в речную систему Теча — Исеть — Тобол — Обь. Население прибрежных сел р.Теча подверглось многолетнему внешнему и внутреннему облучению за счет употребления речной воды и продуктов питания местного производства. Основными дозообразующими радионуклидами были долгоживущие  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$ . Критическим органом у облученного населения являлся красный костный мозг (ККМ).

Для анализа радиационного риска стохастических эффектов человека были проведены следующие мероприятия: сформирована когорта жителей р.Теча (КРТ), определена территория наблюдения (Челябинская и Курганская области), организовано медицинское наблюдение за членами когорты, а также прослеживание мест проживания и жизненного статуса членов когорты, разработана дозиметрическая система и восстановлены индивидуальные дозы облучения. КРТ включает в себя 29 737 постоянных жителей прибрежных сел р.Теча, родившихся в 1949 г. и ранее и проживавших в одном из 41 населенного пункта по р.Теча в 1950—1960 гг. Для прослеживания членов когорты был организован регулярный сбор данных о жизненном статусе и причинах смерти (ЗАГС, адресные бюро, похозяйственные книги и др.). Важно отметить, что для оценки радиационного риска использовались индивидуальные дозы, реконструированные на основе улучшенной дозиметрической системы TRDS-2009 (М.О. Дегтева с соавторами, 2006). Максимальные значения доз облучения ККМ по новым оценкам достигали 9 Гр. Для оценки величины избыточного относительного риска (ИОР) использовалась программа «Amfit» статистического пакета «Epicure» (Preston D.L. et al., 1993).

Изучаемая когорта включала в себя всех членов КРТ, жизненный статус которых был прослежен с 1950 по 2006 гг. По состоянию на 30 сентября 2009 г. 19,6% членов когорты (5831 чел.) живы, а 57% (16 963 чел.) умерли. Причина смерти документально установлена у 90,6% умерших лиц. Наиболее частыми причинами смерти членов когорты были сердечно-сосудистые заболевания (7595 случаев) и ЗНО (2206 случаев смерти от злокачественных опухолей и 63 — от лейкозов, исключая хронический лимфолейкоз — ХЛЛ). Наиболее частыми причинами смерти среди сердечно-сосудистых заболеваний были ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания (инфаркт миокарда, инсульт и др.), а среди ЗНО — рак желудка, легких, пищевода, тела и шейки матки. За период с 1950 по 2006 гг. 4684 членов КРТ (15,8%) мигрировали за пределы территории наблюдения.

Величина ИОР, рассчитанная с использованием линейной модели дозовой зависимости, для случаев смерти от лейкозов (исключая ХЛЛ) составила 1,4/Гр, 95% ДИ: 0,35—5,2 ( $p=0,005$ ) и оказалась существенно ниже по сравнению с предыдущими оценками (А.В. Аклеев с соавторами, 2008).

С учетом влияния на фоновые уровни смертности от ЗНО нерадиационных факторов (достигнутый возраст, пол, национальность и др.) отмечена значимая ( $p<0,01$ ) дозовая зависимость смертности от солидных опухолей (ИОР=0,72/Гр, 95% ДИ: 0,13—1,4).

Статистически значимый ИОР отмечен также для всех сердечно-сосудистых заболеваний (7 класс по МКБ-9), который составил 0,36/Гр, 95% ДИ: 0,02—0,74. Число смертей, которые могут быть атрибутированы радиационному воздействию, оценено как 73 (атрибутивный риск — 0,96%). Для ишемической болезни сердца ИОР был несколько выше (0,52/Гр, 95% ДИ: 0,02—1,14), чем для всех заболеваний 7 класса, но статистически незначимым ( $p=0,06$ ). Анализ смертности от цереброваскулярных заболеваний и инфаркта миокарда не позволил отметить зависимости от дозы облучения.

Таким образом, в отдаленные сроки после низкоинтенсивного многолетнего облучения населения прибрежных сел р. Теча, характеризующегося неравномерным распределением дозы по организму (наибольшие дозы на ККМ), максимальный радиационный риск отмечен в отношении лейкозов. Установлена также значимая дозовая зависимость смертности от злокачественных опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Кариологический анализ цитогенетического и цитотоксического действия акриламида на щитовидную железу крыс**

**Алтаева А.А., Сычева Л.П., Беляева Н.Н.**

**ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия**

В связи с интенсивным ростом техногенной нагрузки неуклонно увеличивается частота заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Международное агентство по изучению рака (IARC) официально классифицирует акриламид (АА) как «возможный канцероген для человека». Известно широкое распространение АА в окружающей среде (при приготовлении пищи, в питьевой воде), что представляет потенциальный риск развития онкологии. К органам, в которых при действии АА выявлены опухоли, относится щитовидная железа (ЩЖ). Однако генотоксический эффект АА для клеток этого органа не исследован.

Нами проведен кариологический анализ А-клеток ЩЖ при действии АА. Самцам крыс Wistar проводили гемитиреоидэктомию (ГТЭ) с целью стимуляции пролиферации, затем однократно или трехкратно внутрижелудочно вводили растворенный в воде АА в дозах 0,496 мг/кг (0,004 LD 50), 2,48 мг/кг (0,02 LD 50); и 12,4 мг/кг (0,1 LD 50). ЩЖ брали на исследование на 9-е сутки после ГТЭ.

При однократном действии АА в дозе 12,4 мг/кг отмечено повышение в 4,3 раза частоты клеток ЩЖ с цитогенетическими нарушениями (доля клеток с микроядрами, протрузиями и межъядерными мостами). Трехкратное введение АА привело к повышению частоты клеток с цитогенетическими нарушениями в 4,9 раза. При этом более значительно (по сравнению с однократным воздействием), в 4,4 раза достоверно увеличилась доля клеток с межъядерными мостами. Сумма клеток с двумя и более ядрами при однократном введении АА достоверно увеличилась в 2 раза, и еще больше — в 4,7 раза — при трехкратном. Также достоверно повысился апоптический индекс — в 2 раза при однократном и в 4,7 раза — при трехкратном введении АА. Апоптический индекс клеток ЩЖ увеличивался пропорционально числу введений АА. Таким образом, при трехкратном введении АА в дозе 12,4 мг/кг (0,1 LD<sub>50</sub>) отмечены более выраженные цитогенетические нарушения, повышение пролиферации и, особенно, апоптоза.

Для определения оптимальной схемы тестирования веществ на клетках ЩЖ изучено два срока проведения ГТЭ (до и после введения АА). Более высокий уровень цитогенетических нарушений, пролиферативной активности и апоптоза отмечен при введении АА за 24 часа до ГТЭ. Сумма клеток ЩЖ с цитогенетическими нарушениями достоверно увеличилась в 2,8 раза ( $P<0,001$ ) при действии АА до ГТЭ и в 2,2 раза ( $P<0,05$ ) при введении АА после ГТЭ. Интегральный показатель пролиферации клеток ЩЖ при введении АА до операции увеличился в 2,3 раза ( $P<0,001$ ), тогда как введение АА после операции не влияло на пролиферативную активность тироцитов. Эти данные еще раз подтверждают возможность повреждения генетического материала на молекулярном уровне в неделяющихся клетках и накопления таких повреждений. После прохождения клетками митоза эти повреждения реализуются в виде цитогенетических нарушений.

Таким образом, впервые показана цитогенетическая активность АА для клеток ЩЖ. Более выраженный цитогенетический эффект АА отмечен при трехкратном введении АА, по сравнению с однократным. При трехкратном введении разных доз АА более высокий уровень цитогенетических нарушений отмечен при действии минимальной исследованной дозы, что, вероятно, связано, с неполным включением апоптоза (уровень апоптоза на этой дозе был минимальным). С повышением дозы АА отмечено две волны пролиферативной активности.

В целом выявленные в данной работе клеточные изменения ЩЖ при действии АА (цитогенетические нарушения, изменения пролиферативной активности и апоптоза) позволяют предположить их связь с развитием новообразований. Установленные закономерности важны для определения роли цитогенетических нарушений и других клеточных изменений при канцерогенезе.

**Оценка мутагенной активности гексаметиленимина  
с помощью кариологического анализа семенников крыс  
в хроническом эксперименте**

**Андреева Л.В., Сычева Л.П., Мамонов Р.А.,  
Жолдакова З.И., Синицына О.О., Журков В.С.**

**ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия**

Оценка мутагенной активности гексаметиленимина (ГМИ) проведена с помощью кариологического анализа семенников крыс в хроническом эксперименте *in vivo*. Водные растворы ГМИ вводили самцам крыс внутривенно в дозах 0; 0,005; 0,01; 0,05 и 0,5 мг/кг в течение 6 мес. ежедневно в течение 5 дней в неделю. Каждая группа состояла из 5–6 крыс.

Препараты семенников готовили *ex tempore* по оригинальной методике путем нанесения клеток семенников на предметные стекла; клетки фиксировали в смеси этилового спирта и уксусной кислоты (3:1) в течение 10 мин, окрашивали 2,5%-ным ацетоорсенином при 37°C в течение 1 часа и докрашивали 1% спиртовым раствором светлого зеленого в течение 5 мин. Перед микроскопическим анализом препараты были зашифрованы.

*Таблица*  
**Цитотоксические и цитогенетические показатели клеток семенников крыс  
после 6-месячного воздействия гексаметиленимина  
(в скобках — количество животных)**

Показатели	Контроль (6)	Гексаметиленимин ( $x_{cp} \pm m$ )			
		0,005 мг/кг (6)	0,01 мг/кг (6)	0,05 мг/кг (5)	0,5 мг/кг (6)
<b>Цитогенетические показатели, промилле</b>					
Доля клеток с микроядрами	0,33±0,21	0	0	0,60±0,40	0
<b>Показатели пролиферации, промилле</b>					
Доля клеток с двумя ядрами и более	29,83±6,36	55,83±11,15*	59,67±8,07*	28,20±4,97	46,17±3,66*
Доля клеток с тремя ядрами и более	6,66±1,52	14,00±3,00*	16,67±3,05*	7,00±2,43	9,17±1,79*
С четырьмя ядрами	3,00±0,82	3,67±0,42	4,33±1,41	3,20±1,02	3,83±1,22
С пятью ядрами и более	0,83±0,30	3,00±1,69	5,00±1,67*	1,80±0,80	1,67±0,76
<b>Показатели деструкции ядра клетки, промилле</b>					
Доля клеток в апоптозе	25,67±5,34	37,67±14,6*	36,17±11,1*	71,00±10,8*	66,33±18,1*
Примечание. * — $P<0,001$ при сравнении количества клеток в группах по $\chi^2$					

На мазках клеток семенника от каждого животного анализировали по 1000 круглых сперматид. Учитываемые показатели отражены в таблице. Сравнение показателей в опытных и контрольных группах проводили с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ .

Средняя частота клеток с микроядрами в контрольной группе животных составила  $0,33 \pm 0,21$ . Через 6 мес. воздействия ГМИ частота клеток с микроядрами не отличалась статистически значимо от контрольного уровня. В целом можно отметить, что ГМИ не повышал частоту клеток с цитогенетическими повреждениями в семенниках крыс в условиях проведенного эксперимента.

Доля клеток с двумя и более ядрами (полиядерные клетки) превышала показатели контрольной группы максимально в 2 раза ( $P < 0,001$ ) при действии двух низких доз. Повышение дозы ГМИ приводило к достоверному повышению доли клеток семенников в апоптозе в 1,4 раза на двух низких дозах и более значимо, в 2,6–2,8 раза, на двух высоких дозах.

**Заключение.** Мутагенное действие ГМИ не выявлено при анализе уровня сперматид с микроядрами у крыс после его шестимесячного внутрижелудочного введения в дозах 0,005; 0,01; 0,05 и 0,5 мг/кг. Отмечено увеличение доли полиядерных клеток и клеток в апоптозе, что может свидетельствовать о цитотоксическом действии препарата на семенники. Степень отклонения значений показателей от контроля с учетом их пластиичности позволяет заключить, что пороговая доза ГМИ по гонадотоксическому действию, выражающемуся в повреждении клеток-предшественников сперматозоидов, составляет 0,005 мг/кг. Эта доза обоснована как пороговая и по влиянию на физиологические, биохимические и морфологические показатели состояния животных, поэтому выявленные изменения в семенниках могут рассматриваться как проявление общетоксического действия ГМИ.

#### **Оценка генотоксического действия комплекса факторов предприятий по хранению и уничтожению высокотоксичных химических веществ на население близлежащих территорий**

*Аржавкина Л.Г.<sup>1</sup>, Харченко Т.В.<sup>1,2</sup>, Иванов М.Б.<sup>1</sup>, Язенок А.В.<sup>1</sup>,  
Говердовский Ю.Б.<sup>1</sup>, Крючкова А.С.<sup>1</sup>, Синячкин Д.А.<sup>1</sup>, Сосюкин А.Е.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург,  
Россия

<sup>2</sup> ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> НИИ промышленной и морской медицины ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время Российской Федерации проводят активные работы по уничтожению запасов высокотоксичных химических веществ, хранящихся на ее территории. Безопасное уничтожение запасов высокотоксичных химических веществ является обязательным условием данных работ, и это относится не только к вопросам обеспечения безопасности персонала, занятого в процессах его хранения, транспортировки и уничтожения, но и к

экологической безопасности населения, проживающего на окружающих территориях. Проведенное нами цитогенетическое обследование персонала, занятого непосредственно на данных предприятиях, выявило генотоксическое действие комплекса производственных факторов, выраженное в многократном повышении уровня хромосомных aberrаций (ХА), что обусловило необходимость оценки мутагенной нагрузки на население, проживающее в непосредственной близости от предприятий.

В качестве референс-группы были отобраны 26 чел., осуществлявших охрану высокопасных объектов и не имевших доступа на техническую территорию (средний возраст  $30,3 \pm 1,6$  года). Группу сравнения составили 52 чел. из числа жителей Санкт-Петербурга и лиц, приехавших на обследование из регионов, не имеющих на своей территории предприятий по хранению и уничтожению высокотоксичных химических веществ. Средний возраст в этой группе составил  $31,7 \pm 2,5$  года.

Показано, что у лиц, осуществляющих охрану предприятий, наблюдается превышение частоты ХА над группой сравнения, главным образом, за счет увеличения частоты одиночных фрагментов. По остальным типам ХА значимых различий между группами не наблюдалось. Однако обращает на себя внимание факт появления в обследованной группе клеток, несущих 2 ХА и более, в основном одиночные фрагменты. Результаты обследования представлены в таблице.

Вместе с тем, согласно данным литературы, уровень ХА в обследованной группе ( $2,92 \pm 0,49$ ) не превышает уровень ХА у населения индустриально нагруженных регионов, не имеющих на своей территории объектов по хра-

Таблица

**Частота и спектр хромосомных aberrаций  
у охраняющего персонала и в популяционном контроле  
(на 100 проанализированных метафаз)**

Показатель	Охраняющий персонал (n=26)	Популяционный контроль (n=52)
Число проанализированных метафаз	3096	8557
Общая частота ХА	$2,92 \pm 0,49^*$	$1,57 \pm 0,21$
Частота aberrантных метафаз	$2,84 \pm 0,47^*$	$1,57 \pm 0,21$
Одиночные фрагменты	$2,7 \pm 0,46^{**}$	$1,17 \pm 0,18$
Хроматидные обмены	$0,08 \pm 0,08$	$0,00 \pm 0,03$
Дицентрики + кольца	$0,03 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,02$
Атипичные моноцентрики	$0,00 \pm 0,03$	$0,01 \pm 0,01$
Всего обменных ХА хромосомного типа	$0,03 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,02$
Парные фрагменты	$0,22 \pm 0,1$	$0,37 \pm 0,08$
Мультиаберрантные метафазы	$0,08 \pm 0,05^*$	$0,00 \pm 0,03$

Примечание. \* — различия достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* — различия достоверны при  $p < 0,01$

нению и уничтожению высокотоксичных химических веществ ( $2,76 \pm 0,13$ ; Минина с соавторами, 2009;  $3,23 \pm 0,26$ ; Савченко с соавторами, 2008). Спектр ХА также не отличается от популяционного.

Таким образом, предварительные исследования показали отсутствие тяжелого генетоксического эффекта у лиц, проживающих на окружающих территориях, но непосредственно незанятых на предприятиях. Вместе с тем, некоторое увеличение уровня ХА в обследованной группе обуславливает необходимость проведения более масштабных исследований.

### **Оценка мутагенной активности наночастиц в тесте Эймса (*Salmonella*/микросомы)**

*Ахальцева Л.В.<sup>1</sup>, Макарова Е.В.<sup>1</sup>, Кривцов Г.Г.<sup>2</sup>,  
Савостикова О.Н.<sup>1</sup>, Журков В.С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> Учреждение РАМН НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН,  
Москва, Россия

Стремительное развитиеnanoиндустрии приводит к расширению области применения наноматериалов, в том числе в медицине, фармакологии, различных отраслях промышленности. Несмотря на прогрессивное влияние нанотехнологий на качество жизни человека, необходимо тщательное изучение безопасности нанопродуктов, в том числе генетической. По данным литературы, способность наночастиц (НЧ) различных типов индуцировать генные мутации в тесте Эймса изучают на ряде штаммов *Salmonella typhimurium* и в широком спектре концентраций. В основном авторами получены отрицательные результаты, однако в отдельных работах (Maenosono S. et al., 2007; Pan X. et al., 2010) был выявлен мутагенный эффект НЧ.

В данной работе мутагенная активность НЧ диоксида титана ( $TiO_2$ ), гидроксида алюминия ( $AlOOH$ ) и покрытого силикатом магнетита ( $Fe_3O_4/SiO_2$ ) оценивалась в тесте Эймса на *S. Typhimurium TA 100, TA 98* и *TA 97* без системы метаболической активации в варианте с преинкубацией в термостате при  $37^\circ C$  в течение 2 ч при интенсивном перемешивании.

В первом эксперименте исследовали высокочистый микронизированный диоксид титана с добавлением силикона ( $33,2 \pm 16,7$  нм, кристаллическая решетка анатаз) в количестве 5000, 500, 50, 5 и 0,5 мкг на чашку. Одновременно в тех же концентрациях тестировали частицы высокочистого диоксида титана размером  $160 \pm 59,4$  нм. Обе формы  $TiO_2$  не проявили мутагенного эффекта.

Во втором эксперименте испытывали на мутагенность водную суспензию агломератов НЧ (12–100 нм) магнетита, покрытого силикатом ( $Fe_3O_4/SiO_2$ ). На чашку вносили по 0,1 мл водной суспензии, содержащей  $2 \times 10^6$  агломератов размером 1–3 микрона, или 4 пятикратных разведения. Результаты эксперимента не выявили мутагенной активности НЧ магнетита.

Нановолокна ( $\approx$ 50 нм) и микрочастицы гироксида алюминия в количестве 300, 60, 12 и 2,4 мкг на чашку также не индуцировали генных мутаций в тесте Эймса.

Данные литературы показывают, что степень мутагенного эффекта НЧ зависит от вариантов постановки эксперимента, от типа молекулярных групп производных фуллерена, а также от состава соединений, в которые заключены НЧ (состав покрытия) (Sera N. et al., 1996; Babynin E.V. et al., 2002; Maenosono S. et al., 2007, 2009). Поэтому в дальнейшем представляет большой интерес изучение в тесте Эймса мутагенных свойств наночастиц других форм с учетом всех особенностей.

### **Анализ цитогенетических нарушений у больных раком легкого Кемеровской области**

**Баканова М.Л.<sup>1</sup>, Савченко Я.А.<sup>1</sup>, Минина В.И.<sup>1</sup>,  
Титов В.И.<sup>2</sup>, Вержбицкая Н.Е.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Учреждение РАН Институт экологии человека СО РАН

<sup>2</sup> Кемеровский областной онкологический диспансер, Кемерово, Россия

<sup>3</sup> Кемеровское областное патологоанатомическое бюро, Кемерово, Россия

Рак легкого (РЛ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди мужского населения России. Известно, что риск РЛ существенно возрастает у курящих лиц, особенно в условиях загрязнения выдыхаемого атмосферного воздуха продуктами термической обработки угля, древесной и металлической пылью. Ввиду высокой концентрации предприятий угледобывающего и перерабатывающего комплекса на территории Кемеровской области особую актуальность представляют исследования больных РЛ, проживающих в этом регионе. Признанным маркером мутагенного воздействия среды на организм являются хромосомные aberrации в лимфоцитах крови, однако остается много неясного относительно специфики их формирования у больных злокачественными опухолями. В связи с этим целью исследования стало изучение кластогенных эффектов у больных РЛ, проживающих в Кемеровской области.

Цитогенетический анализ выполнен у 124 жителей Кемеровской области. Из них 78 чел. были больны РЛ и до исследования не получали химиотерапевтического или радиологического лечения. В данной группе: 54 чел. — курящие, 24 чел. — некурящие; 55 мужчин, 23 женщины; средний возраст — 56,3 года. Группу сравнения составили 46 чел. без онкологических заболеваний: 13 мужчин, 33 женщины, в возрасте 54,5 года. Материалом для исследования послужила цельная периферическая кровь, которую культивировали по стандартному полумикрометоду (Hungerford P.A., 1965). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью критерия Манна—Уитни, с использованием программы «Statistica for Windows 6.0».

По результатам исследования было зафиксировано статистически значимое повышение частоты аберрантных метафаз ( $3,87 \pm 0,26\%$  против  $2,27 \pm 0,32\%$ ) и частоты одиночных фрагментов ( $3,29 \pm 0,22\%$  против  $1,95 \pm 0,14\%$ ) в лимфоцитах крови обследованных больных РЛ, по сравнению со здоровыми донорами. Курение, пол, возраст не оказывали статистически значимого влияния на уровень хромосомных повреждений, как в группе больных, так и здоровых доноров.

Таким образом, в лимфоцитах периферической крови больных раком легкого было выявлено повышение частоты аберраций хромосом, преимущественно хроматидного типа. Этот факт может отражать более высокую генотоксическую чувствительность к загрязнению окружающей среды у доноров данной группы, вероятным следствием чего является увеличение вероятности формирования онкопатологии.

### **Приоритетные направления оздоровления фтизиатров Приморского края**

**Бектасова М.В., Капцов В.А., Шепарев А.А.**

*Российская академия медицинских наук  
ГУ Дальневосточный научный Центр «Экология и медицина труда»,  
Приморское отделение, Владивосток  
ФГУП Всероссийский научно-исследовательский институт  
железнодорожной гигиены Роспотребнадзора, Москва, Россия*

Объектом исследований стал медицинский персонал противотуберкулезных учреждений Приморского края. Работники противотуберкулезных учреждений были разделены на группы по основным специальностям: фтизиатры; фтизиатры-хирурги, анестезиологи, гинекологи, урологи, травматологи; медицинский персонал лабораторных отделений (клинико-диагностические, бактериологические лаборатории); средний медицинский персонал; младший медицинский персонал и обслуживающий персонал (технические службы, работники пищеблоков, административно-хозяйственное звено).

Проанализированы профессиональная заболеваемость медицинского персонала учреждений фтизиатрической службы Приморского края, размещение учреждений (производственных помещений) и действие производственных факторов на организм работающих медиков. Характер и условия труда медицинских работников фтизиатрической службы, где практически, в 100% случаев медицинский персонал работает при воздействии производственных вредностей, определяют необходимость принятия эффективных мер по сохранению и укреплению их здоровья.

Одной из проблем во фтизиатрической службе Приморского края является отсутствие типовых зданий и помещений, предназначенных для размещения противотуберкулезных учреждений, а также низкая эффективность восстановительного, санаторно-курортного лечения, оздоровления, профилактики профессиональной заболеваемости.

Полученные данные послужили основой для разработки подхода к профилактике профессиональной заболеваемости медицинского персонала и восстановлению здоровья медиков, переболевших туберкулезом.

**Сопряженность изменений морфофункциональных, цитогенетических и цитотоксических показателей при оценке воздействия на организм факторов окружающей среды**  
**Беляева Н.Н., Сычева Л.П., Журков В.С., Алтаева А.А, Пономарева О.Ю.**  
ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия

Считается, что здоровье человека определяется триадой, включающей генетические факторы, качество жизни и факторы среды обитания (Рахманин Ю.А., Румянцев Г.И., Новиков С.М., 2001). На X Конгрессе Международной ассоциации морфологов, проходившем в 2010 г., около четверти докладов было посвящено генетическим исследованиям, и только в трети из них, как, например, в сообщениях Ахмадеева А.В. и Каммулина Л.Б. из Уфы, Баранцева М.Ю., Татаркина С.В., Мухамедиева Л.Н. и др. из Москвы, Павлова А.В. из Ярославля и др., они проводились совместно с гистологическими и цитологическими, что значительно обогащало работы и помогало в раскрытии механизма действия изучаемого фактора.

В Институте, как правило, ведутся комплексные работы с использованием широкого арсенала генетических, гистологических, цитологических и других методов, что позволяет сопоставить полученные результаты. В работе представлена оценка сопряженности изменений морфофункциональных, цитогенетических и цитотоксических показателей при анализе различных воздействий на организм как в эксперименте, так и в натуральных условиях.

При изучении воздействия акриламида (АА) в дозах 0,5 мг/кг (0,004 LD50), 2,5 мг/кг (0,02 LD50) и 12,4 мг/кг (0,1 LD50) на щитовидную железу (ЩЖ) крыс Wistar после однократного и трехкратного его введения животным с предварительно проведенной гемитереоидэктомией (ГТЭ) установлен высокий уровень корреляции ( $R=0,8$  и выше;  $p<0,05$ ) между долей интерфолликулярной ткани, частотой тироцитов с микроядрами, суммой цитогенетических нарушений, с интегральным показателем их пролиферации, долей тироцитов с кариопикнозом и апоптическим индексом. Выявленное при воздействии АА на ЩЖ увеличение частоты цитогенетических нарушений и пролиферирующих тироцитов, определенных с использованием кариологического анализа и доли интерфолликулярной ткани, определенное стереометрически на гистологических срезах, характеризует генотоксичность АА на фоне усиления пролиферативной активности и является важным прогностическим признаком неогенетического роста.

Сопряженность показателей определена также при исследовании цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек носа и рта у первоклассников и десятиклассников школы, расположенной рядом с ЦБК г. Котла-

са, и в контрольной школе. Показано, что район проживания вблизи ЦКБ можно считать неблагоприятным по воздействию. При этом в слизистой щеки определена статистически значимая прямая связь количества бактериальных эпителиоцитов в 5-й стадии дифференцировки с долей эпителиальных клеток с начальной стадией лизиса (1 класс) и с протрузиями (1 класс и общая выборка школьников), что позволяет их считать наиболее уязвимыми бактериальными эпителиоцитами к действующему фактору. В группе первоклассников в слизистой щеки отмечена также слабая положительная корреляция доли клеток с микроядрами и величиной цитологического показателя «Адгезия». В слизистой носа отмеченная прямая корреляция между числом лейкоцитов и долей клеток с атипичной формой ядра предполагает, что воспалительный процесс, развившийся в слизистой носа, сопровождался изменением формы ядра, а, возможно, и влиял на повреждение ядра эпителиоцитов, что определялось его аномальной формой. Таким образом, оценка сопряженности изученных показателей служит для более полной объективизации картины действующих факторов.

**Методические аспекты медико-социального и гигиенического обеспечения безопасности факторов окружающей и учебной среды в целях сохранения и укрепления здоровья детского населения**

*Берзинь В.И., Кирсанова Е.В., Стельмаховская В.П.*

*Национальный медицинский университет, Киев, Республика Украина*

В неблагоприятных экологических условиях, которые формируются в крупных промышленных городах, особенно актуальной становится проблема обеспечения безопасности влияния факторов окружающей и учебной среды в целях сохранения здоровья детского населения, как наиболее чувствительного к неблагоприятным воздействиям.

В результате проведенных исследований контингентов детей и подростков, проживающих в разных по уровню загрязнения районах крупного населенного пункта, выявлено существенное ухудшение показателей функционального состояния их организма, физического развития и состояния здоровья. Одновременно учитывалась роль социально-бытовых факторов и условий пребывания детей в учебно-воспитательных учреждениях. Для этого потребовалось установить конкретный вклад разных групп факторов в формирование состояния здоровья наблюдаемых контингентов детского населения, что и было проведено в несколько этапов.

Учитывали следующие группы факторов влияния на организм и состояние здоровья детей: факторы анамнеза (хронические заболевания родителей, наличие у них профессиональных вредностей, табакокурение отца и матери, употребление родителями алкоголя, возможная патология беременности и т.п.), факторы способа жизни ( занятия спортом, учебная нагрузка, длительность пребывания на свежем воздухе, продолжительность работы с компьютером и просмотра телепередач и т.д.), факторы, характеризующие условия прожива-

ния (полнота семьи, уровень образования родителей, жилищные условия, финансовый статус, экологическая оценка района проживания и т.п.).

Соответствующая обработка данных по приведенным выше факторам, характеризующим экологические и социально-бытовые условия, позволила выявить наиболее значимые из них по влиянию на формирование здоровья детей в условиях крупного промышленного города.

### **Влияние табакокурения родителей на процессыпренатального морфогенеза**

**Болотская М.Ю., Котышева Е.Н.**

*Магнитогорский государственный университет, Россия*

К настоящему времени вопрос об отрицательном воздействии табакокурения родителей на развитие плода привлекает к себе внимание, учитывая широкую распространенность данного фактора в популяции. Имеются данные, что курение матери во время беременности может вызывать формирование грубых врожденных пороков развития (Kallen B., Tornqvist K., 2005). Однако нет достаточной информации о воздействии курения на пренатальный морфогенез на доклиническом уровне.

Целью работы была оценка влияния курения на число врожденных морфогенетических вариантов (ВМГВ) — стойких незначительных морфологических отклонений органов, которые «выходят» за пределы нормальных вариаций или находятся у крайних границ, но не нарушают их функции (Бочков Н.П. и др., 1994).

Проводили полный наружный осмотр детей, регистрировали 85 четко распознаваемых ВМГВ (Бочков Н.П. и др., 1994). Выборка включала в себя русских детей 4–7 лет, посещающих массовые дошкольные образовательные учреждения — 2072 единицы наблюдения (1069 мальчиков и 1003 девочки). Проведено анкетирование родителей, дополненное опросом. Учитывалась вероятность ложноотрицательных ответов.

При анкетировании на курение во время беременности указали 874 матери из 2072 опрошенных (42,2%), что свидетельствует о крайне широком распространении данного фактора. Большая их часть — 573 чел. (65,6%) — выкуривала по 1–10 сигарет в сутки, по 11–20 сигарет выкуривала 271 женщина (31%), более 20 сигарет — 30 женщин (3,4%).

Распространенность данного фактора среди отцов — 1197 из 2072 опрошенных (57,8%). По 1–10 сигарет в сутки выкуривали 693 чел. (57,9%), по 10–20 — 322 чел. (26,9%), более 20 — 182 чел. (15,2%).

Установлено, что в группе детей, рожденных от курящих матерей, 2 ВМГВ и менее отмечено лишь у 309 чел. (16,3%), что в 1,45 раза ниже, чем при отсутствии данного фактора — 612 чел. (51%). Частоты 3–4 ВМГВ и 5 ВМГВ и более в данной группе в 1,32 раза выше по сравнению с детьми, рожденными от некурящих матерей, и составляли 471 (53,9%) и 488 (40,7%),

94 (10,8%) и 98 (8,2%) соответственно ( $\chi^2=50,6$ ;  $p<10^{-6}$ ). Выявленные особенности свидетельствуют о повышении вероятности небольших ошибок морфогенеза у детей в зависимости от табакокурения во время беременности их матерей.

Для оценки роли отцовских факторов выделяли группу детей, у которых курили только отцы. Ее объем — 611 единиц наблюдения из 2072 (29,5%) достаточен для получения корректных результатов. Частоты 2 ВМГВ и менее в группе детей в случае курения только отцов составили 447 (45,3%), при отсутствии данного фактора — 644 (44,1%). Частоты 3—4 ВМГВ — соответственно 447 (45,3%) и 690 (47,2%), частоты 5 и более ВМГВ — 93 (9,42%) и 127 (8,69%). Статистически значимых различий не выявлено ( $\chi^2=2,87$ ;  $p>0,05$ ).

Среди групп ВМГВ статистически значимые различия в зависимости от курения матери установлены в отношении редких признаков (с частотой, не превышающей 1%). Их среднее число (М; ДИ) при наличии данного фактора — 0,15 (0,13—0,18), при его отсутствии — 0,09 (0,07—0,11). Различия имели статистическую значимость (тест Колмогорова—Смирнова,  $p<0,05$ ).

При сравнении частот отдельных ВМГВ установлено, что в группе детей, рожденных от курящих матерей, чаще наблюдались следующие признаки — выступающий затылок, аномальная форма зубов, гипертelorизм скосов, кожная синдактилия, поперечная ладонная складка, гипоплазия первого пальца стопы ( $p<0,05$ ). Однако частоты всех отмеченных признаков не превышали 4%, что не позволило связать выявленные различия с действием изучаемого фактора.

Таким образом, табакокурение матери влияет на процессы пренатального морфогенеза плода, что проявляется большим числом ВМГВ, в том числе редких признаков. Специфического паттерна ВМГВ выявить не удалось.

### **Исследование полиморфизма гена аполипопротеина E, гена рецептора витамина D и гена параоксоназы 1 в группах риска ртутной и свинцовой интоксикации**

*Боровкова Н.П.<sup>1</sup>, Кузьмина Л.П.<sup>2</sup>, Спицын В.А.<sup>1</sup>,  
Хуснутдинова Э.К.<sup>3</sup>, Коляскина М.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Учреждение РАМН Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

<sup>2</sup> Учреждение РАМН НИИ медицины труда РАМН, Москва

<sup>3</sup> Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия

Изучены полиморфизмы генов *APOE*, *VDR* и *PON1*, определенные формы которых контролируют варианты белков, ответственных за повышенную восприимчивость организма к развитию интоксикаций от воздействия тяжелых металлов. Существует предположение, что носители генотипа *APOE\*4/4* имеют больший риск в накоплении ртути и свинца в организме и развитии симптомов интоксикации. Показано, что при наличии генотипа

*VDR*\*f/f наблюдаются более низкие концентрации свинца в крови. Известно, что белок параоксоназа 1 обладает защитными свойствами против фосфорорганических соединений (нейротоксинов) и рассматривается в качестве биомаркера риска интоксикаций. Целью исследования было выявление маркеров риска развития интоксикаций ртутью и свинцом в зависимости от генотипической принадлежности по указанным выше генам.

Материалом послужили образцы крови (для генотипирования), а также результаты лабораторных исследований биологических сред (анализы крови и мочи) в группе рабочих, контактирующих с ртутью (группа «ртуть»), и в группе рабочих, контактирующих со свинцом (группа «свинец») в производственных условиях.

Изучены полиморфизм \*2/\*3/\*4 гена аполипопротеина Е (*APOE*), два полиморфных локуса — \*F/\*f (рестриктаза *Foq1*) и \*T/\*t (рестриктаза *Taq1*), гена рецептора витамина Д (*VDR*), а также полиморфизм \*Q/\*R гена параоксоназы 1 (*PON1*). При сравнении частот аллелей и генотипов исследуемых генов в группах рабочих с частотами в контрольных группах (не имевших контакта со свинцом и ртутью) достоверные различия выявлены только для распределения частот генотипов *PON1* в группе «ртуть». В остальных случаях отличия статистически не достоверны.

Для оценки различий генотипов исследуемых генов по биохимическим признакам проведены дисперсионный и дискриминантный анализы. Анализы проводились сначала отдельно в группах мужчин и женщин, затем показатели нормировались и исследовались объединенные выборки. Дискриминантный анализ в группе «ртуть» не выявил достоверных различий между генотипами *APOE*, *VDR* и *PON1* ни по каким биохимическим показателям. В группе «свинец» с помощью дискриминантного анализа удалось установить различия между генотипами *VDR* (*Foq1*) в выборке женщин по уровню свинца в крови, а также в объединенной выборке по уровню свинца в крови и уровню копропорфирина в моче. Дисперсионный анализ в группе «ртуть» позволил обнаружить различия между генотипами *APOE* в выборке мужчин по уровню креатинина в крови, различия между генотипами *PON1* в объединенной выборке по уровню мочевины в моче, а также различия между генотипами *VDR* (*Foq1*) в выборке мужчин по уровню γ-глутаминтранспептидазы и в выборке женщин по уровню β-2 микроглобулина. В группе «свинец» дисперсионный анализ показал различия только между генотипами *VDR* (*Foq1*), причем результаты дисперсионного и дискриминантного анализов для этой группы совпадают: различия выявлены в уровне свинца в крови и копропорфирина в моче для объединенной выборки и в уровне свинца в крови в выборке женщин. Стоит отметить, что уровень свинца оказался ниже у обладателей генотипа *VDR*\*f/f, что соответствует данным литературы. Это свидетельствует о том, что носители *VDR*\*f/f более устойчивы к свинцовой интоксикации. Вероятно, некоторые изоформы белка *VDR* могут оказывать влияние на уровень свинца, циркулирующего в крови.

## **Анализ изменений цитогенетических показателей у больных раком желудочно-кишечного тракта до и после радикального лечения**

**Бяхова М.М.<sup>1</sup>, Сычева Л.П.<sup>1</sup>, Журков В.С.<sup>1</sup>, Астраханцев А.Ф.<sup>2</sup>,  
Габуния З.Р.<sup>2</sup>, Одишелидзе Н.В.<sup>2</sup>, Перухина И.С.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> УЗ Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»,  
Москва, Россия

Одними из биомаркеров, отражающими процессы канцерогенеза, характеризующими повреждение генетического аппарата клетки и приводящих к активации онкогенов, являются цитогенетические нарушения (микроядра, протрузии, хромосомные aberrации и т.п.). Микроядра появляются в результате повреждений ДНК, вызванных образом жизни (курение, алкоголь, нарушение микроэлементного состава), факторами окружающей среды (пестициды, химические загрязнения окружающей среды, радиация и т.п.), медицинскими процедурами (радио- и/или химиотерапией). Генетические повреждения могут являться пусковым механизмом для развития разных хронических болезней, нарушения репродуктивного здоровья, а также развития рака различной локализации.

Целью исследования было выявление цитогенетических нарушений (микроядер, протрузий, а также интегрального показателя — суммы эксфолиативных клеток с микроядрами и протрузиями) в буккальном и назальном эпителии у больных раком желудочно-кишечного тракта и больных, подвергшихся радикальному лечению. Обследована группа людей (10 чел.) с раком желудочно-кишечного тракта (желудка, толстого кишечника, прямой кишки), часть больных была дополнительно обследована через полгода после радикальной операции. Препараты эпителиальных клеток буккального и назального эпителия готовили и анализировали в соответствии с подходом Л.П. Сычевой (2007). На первом этапе сравнивали кариологические показатели у больных с ориентировочными нормативными величинами у здоровых людей. Показано увеличение доли клеток с микроядрами в буккальном эпителии ( $6,17 \pm 0,65$  против  $0,24 \pm 0,03$  в контроле), протрузиями ( $3,0 \pm 0,89$  против  $0,29 \pm 0,03$ ) и суммы клеток с микроядрами и протрузиями ( $9,17 \pm 1,2$  против  $0,53 \pm 0,05$ ). Также все показатели назального эпителия были выше в 3–6 раз: доля клеток с микроядрами ( $7,83 \pm 0,7$  против  $0,35 \pm 0,03$ ), доля клеток с протрузиями ( $4,5 \pm 0,76$  против  $1,51 \pm 0,08$ ) и суммарного показателя ( $12,33 \pm 0,8$  против  $1,85 \pm 0,08$ ) у больных раком желудочно-кишечного тракта по сравнению со здоровыми людьми. Похожие изменения выявлены ранее I.N. Yildirim et al. (2006): показано увеличение частоты клеток с микроядрами в слизистой ротовой полости и лимфоцитах периферической крови у больных раком желудка и прямой кишки.

ки по сравнению со здоровыми людьми. Также в исследованиях S. Bonassi с соавторами (2007) показано увеличение частоты лимфоцитов периферической крови с микроядрами. Подобные изменения отмечены при раках другой локализации (Бяхова М.М. с соавторами, 2010), что свидетельствует о возможном прогностическом значении исследуемых показателей в отношении онкогенных процессов и в то же время об их неспецифическом характере для раков разной локализации.

На втором этапе исследования сравнили первичных больных и больных, подвергшихся радикальному лечению. Выявлено снижение уровня цитогенетических нарушений в буккальном эпителии (доля клеток с микроядрами  $3,0 \pm 1,0$ , протрузиями  $3,0 \pm 1,0$  и суммарный показатель  $6,0 \pm 1,0$ ) и назальном эпителии больных (доля клеток с микроядрами  $6,0 \pm 1,0$ , протрузиями  $2,0 \pm 1,0$  и суммарный показатель  $8,0 \pm 1,0$ ) через полгода после радикального лечения. Увеличение цитогенетических нарушений в клетках буккального, назального эпителия, а также в лимфоцитах периферической крови, показанных в других исследованиях, свидетельствует о системном характере изменений при раке желудочно-кишечного тракта. Кроме того, снижение этих показателей у пациентов после лечения может служить критерием оценки эффективности лечения и прогноза для этих пациентов.

**Эколого-токсикологическое исследование  
заболеваемости бронхиальной астмой  
среди населения Курской области**

**Васильева О.В., Иванов В.П., Полоников А.В., Солодилова М.А.,  
Полякова Н.В., Анцупов В.В., Булгакова И.В., Куприянова Я.С.**

*Курский государственный медицинский университет, Россия*

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что в экологически неблагоприятных регионах регистрируется повышенная заболеваемость как взрослых, так и детей. Однако установление связи заболеваний с действием определенного конкретного ксенобиотика или их сочетаний представляет большие затруднения. Для выяснения такой зависимости используется комплексный подход, который включает в себя изучение распространенности ксенобиотиков отдельных классов в биосфере, их содержание в органах и тканях человека, выявление различных форм патологий, вызванных хроническим действием экотоксикантов, а также биомониторинг популяций, находящихся в зоне высокого риска.

Развитие многообразных клинических эффектов под действием экотоксикантов определяется, в первую очередь, временем экспозиции и классом токсичности вещества. При непродолжительном контакте с поллютантами клинические симптомы могут появиться немедленно либо в более отдаленный период. В первом случае развивается картина острого отравления. Спу-

стя длительные сроки возможна хронизация соматической патологии в связи с нарушениями в функционировании биоструктур организма. При длительном хроническом действии экотоксиканта возможно появление самых разнообразных эффектов хронического воздействия экологически вредных веществ. В то же время следует помнить, что реакция человеческого организма на подавляющее большинство вредных веществ (в реальных высоких концентрациях) в достаточной степени неспецифична и характеризуется ухудшением общих показателей здоровья, снижением иммунологической реактивности, ростом заболеваемости (прежде всего бронхолегочной), мертворождаемости и спонтанных абортов, врожденных пороков и аномалий развития и т.д. Детальный анализ характерной патологии и показателей заболеваемости может быть объективным и чувствительным маркером экологического неблагополучия, коррелирующим с суммарным уровнем загрязнения окружающей среды.

В связи с изложенным мы провели исследование по изучению динамики заболеваемости бронхиальной астмой (БА) в 28 районах Курской области за период с 1987 по 2007 гг. Оценена взаимосвязь общей заболеваемости БА с выбросами в атмосферу загрязняющих веществ. Выделен спектр химических веществ окружающей среды, имеющих потенциально негативное влияние на уровень общей заболеваемости БА в Курском регионе.

Анализ заболеваемости населения Курской области БА с 1987 по 2007 гг. показал стабильный уровень заболеваемости практически на протяжении всего периода. Незначительный рост заболеваемости БА зафиксирован в 1997, 2005 и 2006 гг. В Курчатовском, Солнцевском и Октябрьском районах показатели заболеваемости БА были одними из самых высоких по области за весь рассматриваемый период. Установлены вероятные взаимосвязи заболеваемости БА в трех районах области (Касторенском, Рыльском и Советском) с такими видами загрязнителей от стационарных источников как формальдегид, марганец, пятиокись ванадия, фенол и толуол. Проникновение экологически вредных веществ через органы дыхания приводит к нарастанию сенсибилизации, значительному увеличению числа больных БА.

Прогноз заболеваемости БА в Курской области до 2020 г. не характеризуется положительной динамикой к снижению заболеваемости. Предположительно в 2020 г. будет наблюдаться небольшое увеличение заболеваемости БА по сравнению с 2007 г. (в 2007 г. — 0,37 чел. на 1000 населения). Заболеваемость БА по Курской области в 2020 г. будет составлять около 0,43 чел. на 1000 населения и практически достигнет уровня 2005 г., когда отмечался резкий скачок ее роста.

*Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 гг.*

## **Генетическая безопасность и профессиональные заболевания в Российской Федерации в 2009 г.**

**Верещагин А.И., Пилищенко В.А., Дворянов В.В., Глушкова Н.Ю.**

**ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора,  
Москва, Россия**

К наиболее опасным с точки зрения содержания мутагенов и канцерогенов в воздухе рабочей зоны относятся производство чугуна и стали, резиновых изделий, электролитические производства свинца и алюминия, медеплавильное производство, переработка асбеста, получение и переработка бериллия, хрома, кадмия и ряда других химических веществ с доказанной мутагенной и канцерогенной активностью. В результате воздействия этих веществ повышается вероятность увеличения частоты мутаций в соматических и половых клетках человека. Большинство мутаций в половых клетках оказывает вредное действие на здоровье человека и наследственность будущих поколений. Соматические мутации не передаются потомству человека, подвергшегося воздействию, однако повышение частоты этих мутаций может способствовать развитию онкологических заболеваний.

Выявление связи злокачественных новообразований с профессиональной деятельностью работников в Российской Федерации остается крайне низким. Во многих субъектах до сих пор не решены вопросы выделения штатных должностей профпатологов в лечебных учреждениях, проводящих периодические медицинские осмотры, а также участия онкологов в проведении осмотров лиц, имеющих контакт с канцерогенами и мутагенами, так как медицинские учреждения зачастую не укомплектованы этими специалистами. Это ведет к тому, что подавляющее большинство случаев профессионального рака остается неучтенным, снижая эффективность социальных и медико-профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества и продолжительности жизни этих больных.

Так, доля профессиональных новообразований в 2009 г. составляла 0,38% (в 2008 г. – 0,45%) от общего числа профзаболеваний (отравлений), в том числе у женщин – 6,25% (в 2008 г. – 11,8%). За последние 5 лет установлено 176 случаев профессиональных новообразований. Ежегодно они регистрировались в Свердловской области – 65 случаев, Красноярском крае – 26 случаев и в Челябинской области – 24 случая. В течение четырех лет в Мурманской области зарегистрировано 11 случаев и в Алтайском крае – 8 случаев.

Доля профессиональных новообразований по классам условий труда распределась следующим образом: 1 – оптимальный – не были зарегистрирован, 2 – допустимый – 6,25%, 3.1 – вредный – 18,8%, 3.2 – вредный – 21,9%, 3.3 – вредный – 18,8%, 3.4 – вредный – 21,9%, 4 – опасный – 12,5%.

В 2009 г. зарегистрированы следующие диагнозы профессиональных новообразований: злокачественные новообразования бронхов и легкого – 18 случаев (56,3%), рак желудка – 5 случаев (15,7%), злокачественные новообразования гортани – 4 случая (12,5%), злокачественные новообразования других и неточ-

но обозначенных локализаций губы, полости рта и глотки — 2 случая (6,25%), злокачественные новообразования полости рта, злокачественные новообразования костей и суставных хрящей конечностей и злокачественные новообразования кожи неуточненной этиологии — по одному случаю (3,13%).

Данную нозологическую форму преимущественно отмечали у представителей таких профессий, как электрогазосварщик — 15,6%, слесарь-ремонтник — 9,38%, машинист буровой установки и электролизник — по 6,25%.

Признавая значимость этой проблемы, Правительство Российской Федерации Постановлением от 10 мая 2007 г. №280 утвердило федеральную целевую программу «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 годы)», включающую в себя подпрограмму «Онкология». В рамках ее реализации к основным задачам Роспотребнадзора относятся оценка канцерогенных факторов окружающей среды, а также мониторинг канцерогенных производственных факторов и производств.

### **Гены-детоксиканты ксенобиотиков окружающей среды**

**Викторова Т.В.**

*Башкирский государственный медицинский университет  
Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия*

Среда обитания человека характеризуется совокупностью физических, химических, биологических, а также социально-экономических факторов способных при определенных условиях оказывать прямое или косвенное воздействие на деятельность и здоровье человека. Своеобразным биологическим индикатором экологического состояния окружающей среды является, как известно, здоровье населения.

Давно известно, что все люди существенно различаются индивидуальными реакциями на внешние агенты, инфекции, особенности диеты, переносимостью никотина, алкоголя, физической нагрузки и т.д. Спектр реакций отдельного индивида на однотипные внешнесредовые воздействия достаточно вариабелен и колеблется от сохранения в течение определенного периода состояния здоровья, до развития тяжелых заболеваний. Если одинаковые воздействия приводят к различным реакциям организма, то неизбежно встает вопрос о причинных факторах такой избирательности.

Известно, что большинство чужеродных веществ (ксенобиотиков), попадая в организм человека, не оказывает прямого биологического эффекта, но вначале подвергается различным превращениям, так называемой биотрансформации. Биотрансформация ксенобиотиков является многоступенчатым процессом, в котором одновременно или поочередно участвуют многие ферменты детоксикации. Доказано, что у человека существует генетический контроль метаболизма, поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам. В патологических

экогенетических реакциях установлена роль ряда полиморфных локусов, участвующих прямо или опосредованно в детоксикации ксенобиотиков. Сюда относятся гены семейства микросомальной монооксигеназной системы (цитохромы), участвующие в процессах гидроксилирования, и гены антиоксидантной системы (глутатион-S-трансферазы, N-ацетилтрансферазы и др.).

Каждому человеку свойственно уникальное сочетание генов-детоксикантов ксенобиотиков. Наличие у индивидуума того или иного полиморфного варианта может определять значительные индивидуальные различия в метаболизме экзогенных и эндогенных соединений, а также рассматриваться в качестве факторов предрасположенности к некоторым заболеваниям.

**Роль окислительного стресса, цитокинов и апоптоза  
в повреждении генома  
при хронической обструктивной болезни легких**

**Воинова И.В., Хрипач Л.В., Несвижский Ю.В.**

*ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»*

*МЗиСР РФ, Москва, Россия*

*ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — экологозависимое заболевание, характеризующееся прогрессирующими ограничением воздушно-го потока на фоне хронической воспалительной реакции в тканях бронхов и паренхимальных отделов легких, а также серьезными нарушениями гомеостаза организма, в том числе выраженным признаками окислительного стресса (Соодаева С.К., 2002; Березюк Л.И., 2006; Rahman I., 2005). Поскольку активные формы кислорода способны повреждать ДНК, следовало бы ожидать, что уровень повреждения хромосом у больных ХОБЛ также будет существенно повышен. Тем не менее, данные литературы свидетельствуют о слабых эффектах или даже об отсутствии достоверных различий в уровнях повреждения хромосом между больными ХОБЛ и здоровыми людьми. Уровень разрывов ДНК, определяемый с помощью метода комет, у больных ХОБЛ достоверно повышен и коррелирует с показателями окислительного стресса — содержанием малонового диальдегида и карбонильных белковых групп (Ceylan E. et al., 2006; Maluf S.W. et al., 2007). В то же время по результатам микроядерного теста с цитохалазиновым блоком и теста на индукцию сестринских хроматидных обменов больные ХОБЛ не отличались от подобранной по полу и возрасту выборки здоровых людей, что авторы предположительно объяснили характерным для ХОБЛ усилением процессов апоптоза (Casella M., 2006).

Уровень апоптоза при ХОБЛ — как в иммунокомпетентных клетках (в частности, в Т-лимфоцитах), так и клетках легочного эпителия — неоднократно становился предметом исследования для отечественных и зарубежных ученых (Самойлова Н.Е. и др., 2005; Карапулов А.В. и др., 2007; Majo J. et al., 2001; Hodge S.J. et al., 2003; Schmidt-Ioanas M. et al., 2005; Zhang Ch. et al., 2008). Однако

влияние на апоптоз цитокинов, в том числе тех, изменение уровня которых является характерным для ХОБЛ, изучено недостаточно. Данные большинства литературных источников свидетельствуют о том, что уровень апоптоза в клетках дыхательного эпителия при ХОБЛ увеличен. Апоптоз лейкоцитов в опытах *in vitro* ингибируется добавлением интерлейкинов IL4 и IL6 (Manabe E. et al., 1994; Mainofowler G. et al., 1994; Lens A. et al., 1996; Hirano K. et al., 1986); в то же время не выявлено корреляции между выраженностью апоптоза нейтрофилов и содержанием IL4 и IL6 в крови пациентов с ХОБЛ в стадии обострения (Schmidt-Ioanas M. et al., 2005).

Относительно процесса апоптоза Т-лимфоцитов при ХОБЛ в литературе имеются противоречивые мнения. Согласно одной версии, выживаемость Т-лимфоцитов повышается и утрачивается их способность к апоптозу; согласно второй — напротив, происходит усиление активационного апоптоза Т-лимфоцитов и образование низкодифференцированных некомпетентных Т-клеток (Крутько В.С., 1996; Mogil R.J. et al., 1995). В пользу второй версии говорит серия работ Hodge S. с соавторами, проводившихся в последнем десятилетии, где продемонстрировано усиление апоптоза Т-лимфоцитов у больных ХОБЛ, а также показана связь между усилением апоптоза Т-лимфоцитов и повышенными уровнями трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TRФ- $\beta$ ; TGF- $\beta$ ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ; TNF- $\alpha$ ). Этими же авторами показано, что аналогичные изменения происходят в клетках бронхиального эпителия больных ХОБЛ — наблюдается прямая связь между усилением в них апоптоза и повышением содержания в сыворотке TGF $\beta$ , TNF- $\alpha$  и интерлейкина IL-8.

Таким образом, несмотря на некоторые разногласия между учеными, занимающимися проблемой апоптоза при ХОБЛ, есть основания полагать, что усиление апоптоза Т-лимфоцитов, в том числе под воздействием повышенных уровней различных цитокинов, вносит свой вклад в снижение уровня конечных цитогенетических повреждений у больных с ХОБЛ.

### **Анализ встречаемости аномальных клеток буккального эпителия среди студентов первого курса БГМУ**

**Волкова А.Т.<sup>1</sup>, Викторова Т.В.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Уфа, Россия

Объектом исследования служили образцы буккального эпителия студентов 1 курса БГМУ. Проанализировано 26 256 клеток, полученных от 24 студентов — коренных жителей г.Уфы, и 20 073 клетки — от 19 студентов, проживавших до поступления в ВУЗ в сельской местности. От каждого индивида проанализировано не менее 1000 нормальных клеток. Протокол наших исследований был расширен согласно рекомендациям Л.П. Сычевой (2007), что позволяет учитывать аномалии по цитогенетическим характеристикам, показателям пролиферации, ранней деструкции ядра, завершения деструк-

ции ядра и апоптозных тел в цитоплазме клеток. Для сравнительного анализа частоты клеток с различными типами аномалий ядра среди жителей города и сельской местности использовался критерий  $\chi^2$ .

При сравнении встречаемости аномалий ядра студентов, постоянно проживающих в городе, и студентов, ранее до поступления проживавших в сельской местности, оказалось, что частота ядер атипичной формы, кариопикноза, кариорексиса достоверно выше в группе студентов, происходящих из сельской местности ( $p<0,05$ ). Кариопикноз и кариорексис относятся к нормальным событиям при созревании эпителиальных клеток, но их частоты могут возрастать в ответ на повреждающее воздействие окружающей среды (Юрченко В.В. и др., 2007), что, возможно, является показателем ответной реакции сельских студентов к городским условиям.

Показатели уровня вакуолизации ядра, конденсации хроматина, ранней деструкции ядра, кариолизиса и встречаемости апоптозных тел у городских студентов существенно превышали аналогичные значения у жителей села ( $p<0,05$ ). Вакуолизация ядра и конденсация хроматина являются последовательными процессами ранней деструкции ядра. Общее число аномалий по показателям ранней деструкции ядра оказалось достоверно больше в группе городских студентов ( $p<0,05$ ). Также для городских студентов характерно достоверное повышение только одного вида апоптоза — кариолизиса. В группе городских студентов выявлен более интенсивный процесс самообновления клеточных структур и самих клеток.

По частоте встречаемости клеток с микроядрами не выявлено достоверных различий в двух группах сравнения (таблица). Вероятно, это связано с тем, что сбор биоматериала проведен нами спустя 3 месяца с начала обучения и проживания студентов в городе. Также все студенты в течение всего времени, до начала сбора материала, подвергались на анатомических занятиях воздушному контакту с формальдегидом.

Проведенные пилотные исследования показывают перспективность дальнейшего изучения показателей аномалий клеток буккальных эпителиоцитов для оценки генотоксичности среды, а также определения степени стабильности генома, отражающей состояние организма при адаптации к новым условиям жизни.

*Таблица*  
**Частота эпителиоцитов щеки с микроядрами в клетках здоровых доноров (%)**

Сравниваемые группы студентов		$\chi^2$	P
«Городские»	«Сельские»		
1,79±0,34	1,05±0,22	2,97	0,085

*Выражаем благодарность д.б.н. Л.П. Сычевой — зав. лабораторией генетического мониторинга НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина за консультативную помощь в анализе аномалий ядра в клетках буккального эпителия.*

## **Питьевая вода как фактор канцерогенного риска для здоровья населения Северо-Запада РФ**

**Воробьева Л.В., Лимин Б.В., Кузнецова И.А., Опарин А.Е.,  
Ромашов П.Г., Чернова Г.И., Радькова Е.А.**

*ГОУ ВПО Санкт-Петербургская медицинская академия им. И.И. Мечникова  
ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Вологодской области», Россия*

Проблема выбора и обоснования показателей канцерогенной опасности питьевых вод является актуальной для Северо-Запада РФ. Это обусловлено высоким уровнем антропотехногенного загрязнения водных объектов региона, типологическими особенностями вод, несовершенством существующих технологий их очистки и транспорта.

Основным источником питьевого водоснабжения Вологодской и Архангельской областей (70%) являются реки бассейна Белого моря и Верхней Волги, доля подземного водоснабжения незначительна. Высокая цветность и окисляемость поверхностных вод, наличие гуминовых и фульвокислот, токсикантов природного (мышьяк, бор, бериллий) и техногенного (хром, мышьяк, свинец, кадмий, ртуть) генеза следует рассматривать как базу для формирования канцерогенной опасности. Натурные наблюдения за качеством воды в зонах водозабора и питьевой воды в 47 мониторинговых точках на территории Вологодской и Архангельской областей, расчет и оценка канцерогенного риска водного фактора для здоровья населения подтверждают это. В оценку риска для идентификации опасности были взяты 24 соединения.

Уровни суммарного индивидуального канцерогенного риска (ICR) питьевой воды для взрослого населения региона колебались от допустимого  $3,1 \times 10^{-5}$  до «предельно допустимого»  $2,27 \times 10^{-4}$ . Популяционный риск составлял от 277 до 860 дополнительных случаев заболеваемости раком на протяжении периода, равного средней продолжительности жизни.

На территории Тотемского и Вычегодского районов уровни канцерогенного риска оцениваются для населения в целом как неприемлемые, составляют  $1,0 \times 10^{-3}$  и требуют проведения экстренных мероприятий.

Наибольший вклад на территории Вологодской области в уровень канцерогенного риска от химического загрязнения питьевой воды с подземным водоснабжением вносит мышьяк, а канцерогенный риск питьевой воды из поверхностных водоисточников обусловлен содержанием ГСС и токсичных металлов (мышьяк, хром<sup>+6</sup>, бериллий и свинец).

На территории Архангельской области канцерогенный риск питьевой воды обусловлен преимущественно ГСС. Проведена экспресс оценка общего содержания ГСС по интегральным показателям: «адсорбированный органический хлор (АОХ)» и «летучий органический хлор (ЛОХ)» с использованием методов жидкостной и газовой хроматографии. Концентрация АОХ увеличивалась в процессе хлорирования питьевой воды в 1,5–2,2 раза, составляя, в среднем, в распределительной сети от  $125 \pm 5,7$  мкг/л (г.Архангельск) до  $452 \pm 10,8$  мкг/л (г.Котлас) и достигая в отдельные периоды  $1180 \pm 21,3$  мкг/л (г.Котлас).

Более детальный анализ спектра ГСС методом хроматомассспектрометрии установил, что в зависимости от состава исходной воды, концентрации предшественников, технологии ее обработки, формировались различные токсикологические профили ГСС. В питьевой воде городов Плесецка, Северодвинска, Яренска и Коряжмы, находящихся на подземном водоснабжении, ГСС практически отсутствовали. Из питьевой воды Архангельска, Котласа, Новодвинска, Вельска выделены в различных комбинациях хлороформ, ди-; три- и тетрахлорэтан; ди- и тетрахлорэтилены, четыреххлористый углерод и хлорфенолы.

Учитывая, что канцерогенный риск питьевой воды на территории Северо-Запада РФ обусловлен преимущественно химическими соединениями, образующимися в процессе хлорирования вод, требуется решить проблему оптимизации системы их водоподготовки.

### **Врожденные пороки развития и наследственные заболевания в Приморском крае**

*Воронин С.В., Кику П.Ф., Воронина В.Г.*

*ГУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства)» Департамента здравоохранения Приморского края  
НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения — ВФ ДНЦ  
ФПД СО РАМН, Владивосток, Россия*

Одним из основных факторов, определяющих популяционное здоровье, является наследственность. Ее вклад в здоровье составляет 20% (Лисицын Ю.П., 2000). Моногенные наследственные заболевания и хромосомные синдромы являются одной из причин детской инвалидности. Взятые в отдельности моногенные синдромы редки, но в сумме их частота столь значительна, что представляет серьезную проблему для здравоохранения.

В Приморском крае за период 1990—2009 гг. уровень младенческой смертности от врожденных пороков развития был на уровне или превышал общероссийский. Врожденные пороки развития (ВПР) и наследственные заболевания (НЗ) занимают второе—третье место в структуре перинатальной и младенческой смертности.

В связи с этим изучен: спектр ВПР и НЗ, выявленных как у плода, так и среди детского населения, а также факторы, повлиявшие на их возникновение. Кроме того, проводилась оценка эффективности мероприятий по профилактике и своевременной диагностике ВПР и НЗ на двух этапах: презиготическом и пренатальном.

На первом этапе проведен анализ результатов цитогенетических исследований у 417 детей Приморского края с ВПР. Выявлено определенное своеобразие частоты хромосомной патологии, которая обнаружена только у 1—2% детей с изолированными пороками и у 5% у детей с МВПР, что значительно ниже, чем в исследованиях, проводившихся в других популяциях. Среди 260 матерей, имевших плод или родивших ребенка с ВПР или НЗ, у

70% обнаружены TORCH-инфекции, более 40% имели микст-инфекцию, что, по-видимому, стало одной из причин, повлиявших на снижение частоты хромосомной патологии как этиологического фактора ВПР. Установлено, что более 40% беременных проживали в зонах с критической экологической ситуацией, а у 5% имелись профессиональные вредности.

На втором этапе (пренатальном) оценивались результаты УЗИ плода, бактериологических и серологических исследований беременных, сывороточных маркеров беременных, объем консультаций генетиком, инвазивная пренатальная диагностика. При этом использовались данные 2600 карт ведения беременных, амбулаторные медико-генетические карты.

Уровень бактерио- и серологически обследованных во время беременности с 2004 г. увеличился более чем в 1,5 раза и составил 82%, при этом у 65% женщин выявлены TORCH-инфекции (около 50% — микст-инфекция).

Оценка мероприятий презиготического периода за 2005—2007 гг. показала примерно одинаковые значения: прегравидарная подготовка была проведена только у 2% беременных, имевших ретроспективно ребенка с патологией, у 85% супружеских пар установлено воздействие терратогенных факторов (алкоголя, никотина), менее 3% женщин принимали фолиевую кислоту, консультации генетика до беременности прошли менее 18% супружеских пар, кариотипированы менее 0,15%. Таким образом, беременность наступала у женщин, к этому неподготовленных, что приводило к возникновению биологического и химического тератогенеза, а дефицит фолиевой кислоты — к росту числа дефектов центральной нервной системы.

В соответствии с Приказом МЗ РФ №457 регламентируется наиболее оптимальная схема ультразвукового скрининга во время беременности в I, II и III триместрах (10—14, 20—24, 32—34 недели). ВПР плода на УЗИ выявлены у 0,9% беременных (59,7% всех ВПР). Средняя частота ВПР среди плодов в популяции обычно не превышает 2% (от 0,5 до 3,2%), что зависит от степени экологической ситуации и уровня жизни. При выявлении ВПР беременности были прерваны в 49,3%, остальные женщины продолжили вынашивание беременности в связи либо с возможностью лечения ВПР, либо с поздним выявлением.

В настоящее время чувствительность метода УЗ диагностики пока еще невелика. Исследование сывороточных маркеров беременных (СМБ) является частью программы пренатального скрининга беременных. Доля беременных, обследованных на сывороточные маркеры патологии плода в Приморье, возросла на 30% и достигла почти 50%, в первую очередь, за счет обследования во втором триместре беременности. Уровень обследования в первом триместре по-прежнему составляет менее 40%, что привело к гиподиагностике хромосомной патологии плода в целом, так как при исследовании маркеров второго триместра в 30% случаев возможно получение ложноположительного результата.

К сожалению, из-за отсутствия бюджетного финансирования не удалось организовать скрининг сывороточных маркеров беременных в Приморском

крае. Большинство беременных обследуются в частных медицинских центрах по месту жительства. Применение инвазивной пренатальной диагностики (ИПД) за 2005–2007 гг. позволило предотвратить рождение 44 детей с хромосомной патологией. Внедрение ДНК-диагностики наследственных болезней позволит предупреждать рождение больных детей с помощью ИПД.

Таким образом, в настоящее время в Приморском крае основными причинами рождения детей с врожденными пороками развития и наследственными заболеваниями являются низкий охват супружеских пар прегравидарной подготовкой, высокая степень инфицированности TORCH-инфекциими беременных, химический и физический тератогенез: прием лекарственных препаратов, проживание в неблагоприятных экологических районах, воздействие вредных факторов на производстве.

**Мутагенный эффект активного курения в период беременности:  
анализ спорадических хромосомных мутаций  
в материалах спонтанных абортов**

*Ворсанова С.Г., Юрлов И.Ю., Колотий А.Д., Демидова И.А.,  
Берешева А.К., Куриная О.С., Кириллова Е.А., Кравец В.С.,  
Монахов В.В., Соловьев И.В., Юрлов Ю.Б.*

*МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития  
Учреждение РАМН Научный центр психического здоровья РАМН,  
Москва, Россия*

Активное курение в период беременности является одним из отрицательных факторов окружающей среды, который может приводить к возникновению хромосомных мутаций в клетках тканей плода. Считается, что хромосомная нестабильность в виде численных аномалий хромосом в эмбриональных клетках, причиной которой, по-видимому, является курение матерей в первом триместре беременности, может быть связана со спонтанными abortами (Chatenoud et al., 1998; de la Chica et al., 2005; Vorsanova et al., 2008). Однако до настоящего времени экспериментальных данных в поддержку этого предположения в современной литературе не представлено. В связи с этим проведено исследование численных хромосомных аномалий (анеуплоидии и полиплоидии) в 600 образцах спонтанных абортов (срок 5–15 недель), произошедших в первом триместре беременности, с целью оценки возможного мутагенного эффекта активного курения в период беременности.

Возраст женщин, у которых наблюдались спонтанные абORTы, варьировал от 16 до 47 лет (средний возраст — 30 лет). С помощью интерфазной многоцветовой флюоресцентной гибридизации *in situ* (I-MFISH) и ДНК проб на хромосомы 1, 9, 13/21, 14/22, 15, 16, 18, X и Y хромосомные аномалии обнаружены в 303 образцах (50%).

Показано, что хромосомный мозаицизм, вызванный нарушением митотического деления клеток плода (потенциально связанного с экзогенными факторами), наблюдается в 26,2% случаев (157 из 600). Среди 463 (из 600) некурящих женщин (77,2%) хромосомные аномалии обнаружены в 237 случаях (51,2%), среди которых 122 (26,3%) были мозаичными. В ходе исследования 137 курящих женщин (22,8%) численные аномалии хромосом выявлялись в 65 случаях (47,4%), включая 35 случаев мозаицизма. Учитывая статистически недостоверные различия частоты хромосомных аномалий и мозаицизма в этих двух группах, сделан вывод о том, что активное курение не приводит непосредственно к возникновению регулярной и мозаичной анеуплоидии в тканях плода.

Проведен также дополнительный анализ митотической нестабильности хромосом в материалах спонтанных абортов некурящих и курящих женщин. Обнаружено, что в материалах спонтанных абортов некурящих женщин количество аномальных клеток (индекс хромосомной нестабильности), выявленное с использованием ДНК пробы на одну хромосому, варьировало в пределах от 0,3 до 1,2%, а в материалах спонтанных абортов некурящих женщин — от 1,4 до 2,1%. Поскольку ни в одном случае не наблюдалось сочетания численных аномалий в одной клетке, было правомочным экстраполировать данные, полученные при исследовании каждой хромосомы, на весь хромосомный набор. Следовательно, количество аномальных клеток в материалах спонтанных абортов некурящих женщин составляло 7,2—28,8%, а в материалах спонтанных абортов курящих женщин — 33,6—50,4%.

Таким образом, активное курение приводит к хромосомной нестабильности в тканях плода в первом триместре беременности, обладая ярко выраженным мутагенным или анеугенным (вызывающим анеуплоидию) эффектом.

### **Оценка мутагенных эффектов резинотехнического производства по микроядерному тесту и анализу хромосомных aberrаций**

*Газалиева М.А., Бекпосынова С.М., Жумабекова Б.К.*

*Карагандинский государственный технический университет,  
Республика Казахстан*

*Карагандинский государственный медицинский университет,  
Республика Казахстан*

Современная эпоха характеризуется бурным развитием научно-технического прогресса, который сопровождается появлением большого количества широко применяемых в химической промышленности соединений, обладающих мутагенной активностью. Химические вещества, проникая в клетки организма, способны вызывать генные, хромосомные и геномные мутации и наряду с другими вредными факторами значительно пополнять

пул спонтанных мутаций и, следовательно, влиять на скорость мутационного процесса и уровень генетического груза в популяциях человека. Влияние химических факторов на наследственность человека необходимо учитывать, так как мутационная изменчивость ведет к повышенному риску различных заболеваний, а также к наследственной патологии.

С целью изучения цитогенетической нестабильности генома у рабочих, имеющих контакт с химическими веществами, обладающих гонадотропной активностью (репротоксикантами), проведен микроядерный анализ у 96 практически здоровых рабочих подготовительного цеха завода резинотехнических изделий (РТИ). Все обследованные по стажу работы были разделены на 3 группы: 0–5 лет — 1-я группа (23 чел.), 6–10 лет — 2-я группа (31 чел.) и свыше 11 лет — 3-я группа (42 чел.). Контрольную группу составили 20 рабочих РТИ, не имеющих контакта с вредными факторами производства.

У рабочих со стажем 0–5 лет уровень эритроцитов с микроядрами оставался на уровне контрольных величин ( $0,18 \pm 0,03\%$ ). В группах со стажем 6–10, 11 лет и более уровень микроядер составил соответственно  $0,38 \pm 0,04\%$  и  $0,47 \pm 0,01\%$ , что в 2,1 и 2,6 раза больше, по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Это позволяет заключить, что длительный контакт с химическими веществами, входящими в состав резинотехнической аэрозоли, оказывает мутагенный эффект.

Для определения мутационного процесса у рабочих РТИ проведен анализ индуцированного мутагенеза, частоты и типов хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах периферической крови 20 практически здоровых рабочих подготовительного цеха. Контрольную группу составили 18 рабочих, не имеющих контакта с производственными вредностями. В изучаемые группы вошли мужчины в возрасте 20–45 лет со стажем работы от 6 мес. до 25 лет.

Анализ ХА у рабочих показал, что наибольшая частота клеток со структурными нарушениями отмечалась в двух группах при стаже работы 6–10, 11 лет и более ( $10 \pm 2,1\%$  и  $8,6 \pm 0,88\%$  соответственно) при  $p < 0,001$ . У рабочих с небольшим стажем (0–5 лет) не выявлено увеличение частоты клеток со структурными aberrациями хромосом.

Основная группа ХА представлена aberrациями хроматидного типа, реже встречались aberrации хромосомного типа. Аберрации обменного типа (сестринские обмены хроматидные и хромосомные) не обнаружены. Это позволяет предположить, что неблагоприятные факторы производственной среды, наряду со стимуляцией нестабильных хромосомных повреждений, оказывают блокирующее действие на процессы образования стабильных aberrаций (обмены различного типа). Аберрации хромосомного типа были представлены в основном парными фрагментами ( $3,1 \pm 0,38\%$ ), хроматидного — одиночными фрагментами ( $4,9 \pm 0,48\%$ ).

Таким образом, повышение количества эритроцитов с микроядрами и количества лимфоцитов с ХА свидетельствует о генотоксических эффектах аэрозоли резинотехнического производства у рабочих, имеющих стаж 5 лет и выше.

## **Генотоксические эффекты при воздействии соединений бериллия на организм рабочих**

**Газалиева М.А., Пак Л.Р., Жумабекова Б.К.**

*Карагандинский государственный технический университет,  
Республика Казахстан*

*Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Ка-  
захстан*

В ходе технологического цикла производства бериллия выделяются большие количества вредных веществ, в первую очередь сам бериллий, повреждающий эффект которого обусловлен, прежде всего, его цитотоксическим действием с поражением клеточной мембраны, проникновением в цитоплазму, ядро и нарушением внутриклеточных ферментативных процессов. Это проявляется как в изменении скорости тех или иных этапов репарации, так и слаженности и точности, а также в усилении процесса спонтанного повреждения генома на различных уровнях его организации.

Обследовано 32 мужчины гидрометаллургического отделения (ГМО) бериллиевого производства АО «УМЗ» в возрасте 21—45 лет со стажем от 1 года до 23 лет, на которых воздействуют водорастворимые соединения бериллия, концентрация которых достигает 3 ПДК. Профессии рабочих в основном представлены аппаратчиками и слесарями-ремонтниками. Контрольная группа включала в себя 12 мужчин, не контактирующих с вредными факторами данного производства.

Распределение рабочих на группы в зависимости от стажа (I, II, III группы) и возраста (IV, V, VI группы) было следующим: I группа — от 0 до 5 лет, II группа — от 6 до 10 лет, III группа — от 11 лет и более, IV группа — от 21 года до 30 лет, V группа — от 31 до 40 лет и VI группа — от 41 года и более.

Генотоксические эффекты у рабочих бериллиевого производства изучали с помощью модифицированного полумикрометода культивирования лимфоцитов периферической крови с целью учета частоты и типов хромосомных aberrаций (ХА).

При проведении цитогенетических исследований у рабочих ГМО изучено 6400 метафаз в основной группе и 1800 — в контрольной, в основной группе составила  $3,37 \pm 0,22\%$ , в контрольной группе —  $1,38 \pm 0,27\%$ .

Выявленные ХА, относящиеся к типу нестабильных хромосомных aberrаций, были разделены на 2 основные группы: хромосомного и хроматидного типов. Средняя частота aberrаций хромосомного типа в основной группе составила  $1,91 \pm 0,17\%$ , в контрольной группе —  $0,78 \pm 0,2\%$ . Средняя частота клеток с aberrациями хроматидного типа в группе рабочих завода составила  $1,91 \pm 0,17\%$ , что превышало контрольные значения в 1,7 раза.

Анализ частоты ХА у обследованных лиц в зависимости от стажа работы выявил, что наиболее высокий уровень ХА наблюдался в III стажированной группе, достигая уровня  $4,45 \pm 0,43\%$ , что, по сравнению с контрольной группой, выше в 3 раза ( $p < 0,01$ ). Наиболее высокий уровень ( $2,72 \pm 0,34\%$ )

по типам ХА отмечался по aberrациям хромосомного типа в группе рабочих со стажем 11 лет и более ( $p<0,01$ ).

При оценке влияния возрастного фактора изучен также уровень хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови у рабочих в зависимости от их возраста. Наиболее высокий уровень хромосомных повреждений наблюдался в VI возрастной группе —  $4,72\pm0,49\%$ .

Таким образом, проведенные исследования показали повышенный уровень ХА в лимфоцитах периферической крови у рабочих ГМО бериллиевого производства. При воздействии соединений бериллия генотоксические эффекты возрастали с увеличением возраста и стажа. Выявленные цитогенетические эффекты у рабочих ГМО обусловлены воздействием мутагенов химической природы.

### **Гены биотрансформации ксенобиотиков у работников алюминиевого производства, больных флюорозом**

**Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С.**

*Учреждение РАМН НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, Новокузнецк, Россия*

В настоящее время общепризнано, что наследственность имеет большое значение в индивидуальной чувствительности некоторых людей к лекарственным препаратам, экологическим факторам и в риске развития многих заболеваний. Индивидуальные различия в реакциях на действие токсичных веществ и на другие производственные факторы проявляются при разных уровнях их интенсивности и длительности экспозиции.

В то время как оценка фактора наследственности получила значительное развитие в некоторых областях предиктивной медицины, в профессиональной патологии и в оценке влияния экологических факторов риска эти исследования находится лишь в начальной стадии. Выявление предрасположенности к воздействию токсичных веществ, пыли, физических и других производственных факторов, формирование групп риска позволит повысить эффективность решения вопросов профессиональной ориентации, проведения медицинских осмотров работающих, их лечения и реабилитации.

В настоящей работе представлены результаты исследования аллельного полиморфизма генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков — *GSTT1* и *GSTM1* у работников алюминиевого производства, подвергавшихся воздействию фторидов. Выделение ДНК проводили фенол-хлороформным методом, генотипирование для генов *GSTT1* и *GSTM1* осуществляли посредством мультиплексной полимеразной цепной реакции. Больные флюорозом были разделены на 2 группы: флюороз по типу остеопороза (ОП) и флюороз по типу остеосклероза (ОС). Полиморфизм нуль-аллелей гена *GSTT1* и *GSTM1* изучен у 53 и 39 чел. соответственно. Контрольную группу состави-

ли 216 чел. — жители Новокузнецка, не имеющие этих заболеваний. Достоверность различий в распределении полиморфных вариантов между группами здоровых и больных лиц оценивали по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Об ассоциации разных генотипов с заболеванием судили по величине OR — отношению шансов при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

Частота фенотипов *GSTM1*(-) — гомозигот по нуль-allelю была практически одинакова в контроле, у больных ОП и ОС, составляя в среднем 0,48—0,51, что находится в границах значений, показанных для европеоидного русского населения РФ и Сибири. Частота *GSTT1*(-) была наибольшая в группе больных ОП — 0,429, меньше в группе больных ОС — 0,256, а в контроле составила 0,112. Статистически достоверные различия по частоте *GSTT1*(-) были выявлены для больных ОП ( $p=0,003$ ; OR=5,73), для больных ОС ( $p=0,03$ ; OR=2,63) и для суммарной выборки больных флюорозом ( $p=0,001$ ; OR=3,3) при сравнении с контролем. Таким образом, наличие гомозигот по нуль-allelю *GSTT1* является фактором риска развития флюороза у работников алюминиевого производства, что в большей степени выражено при развитии остеопороза. Наличие хотя бы одного аллеля *GSTT1*(+) является фактором резистентности к развитию как ОП, так и ОС. Полученные данные могут найти применение при формировании групп риска к профессиональному заболеванию работников алюминиевого производства — флюорозу, и в профилактике потерь здоровья работающего населения.

### **Генетический полиморфизм и риск развития гастродуodenальных заболеваний, ассоциированных с пилорической хеликобактерной инфекцией**

**Герман С.В.**

*ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия*

Пилорическая хеликобактерная (Н.р.) инфекция — самая распространенная инфекция человека. Она всегда приводит к хроническому гастриту, который у большинства годами протекает асимптомно. Со временем могут возникнуть атрофический гастрит, расцениваемый как предрак, язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки, рак, лимфома. Результаты инфекции зависят от свойств микроорганизма, особенностей макроорганизма, факторов окружающей среды. К настоящему времени установлены некоторые генетические риски серьезных последствий Н.р. инфекции.

Повреждение желудка, вызываемое Н.р., начинается с воспаления слизистой оболочки. Оно опосредуется выработкой в слизистой желудка про- и противовоспалительных цитокинов. Генетический полиморфизм непосредственно влияет на межиндивидуальные различия баланса цитокинового ответа и это тесно связано с индивидуальными последствиями инфекции.

Впервые El-Omar с соавторами (2006) показали, что полиморфизм кластера генов интерлейкинов-1 (IL-1) (IL-1B, кодирующего IL-1 $\beta$ , и ILRN, кодирующего антагонист его рецептора) увеличивает риск рака желудка (РЖ) и предрака при наличии инфекции Н.р. У лиц с генотипом IL-1B — 31\*С или 511\*-Т и ILRN\*2/\*2 повышен риск развития гипохлоргидрии и атрофии слизистой в ответ на Н.р. инфекцию. В 2—3 раза у них возрастает и риск РЖ. Причем эти генотипы не сказываются на риске рака кардии и пищевода, не ассоциированных с Н.р. Т.е. выраженный IL-1B генотип повышает риск РЖ, связанного с гипохлоргидрией, и не влияет на рак, ассоциированный с воздействием соляной кислоты на слизистую. Отмечен комбинированный эффект IL-1 провоспалительных генотипов и факторов вирулентности Н.р.

Роль IL-1 провоспалительных генотипов в Н.р. индуцированном желудочном канцерогенезе подтверждена в экспериментах на трансгенных мышах с избыточной продукцией IL-1 $\beta$  в желудке.

Независимыми факторами риска некардиального РЖ признаны полиморфизм генотипов TNF-A, кодирующего экспрессию фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), и IL-10. Провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$ , подобно IL-1 $\beta$ , ингибитирует кислую секрецию желудка, но менее интенсивно. Роль полиморфизма TNF-A-308 G>A в патогенезе РЖ обнаружена Machado и др. IL-10 — противовоспалительный цитокин, снижающий продукцию провоспалительных цитокинов. Относительный дефицит IL-10 может привести к смещению в сторону Th-1 гипервоспалительного ответа на Н.р. инфекцию с большим повреждением слизистой желудка. Гомозиготность по низкому IL-10 ATA гаплотипу (3 полиморфизма в позициях -592, -819 и -1082) многократно увеличивает риск РЖ при инфекции Н.р. Он возрастает в 27 раз в присутствии сочетанного полиморфизма трех или четырех генов — IL-1B — 511\*T, ILRN\*2\*2, TNF-A-308\*A, IL-10 ATA/ATA Продолжающаяся персистенция инфекции Н.р. в подобной ситуации особенно опасна.

Еще один цитокин, роль которого доказана в патогенезе Н.р. индуцированных заболеваний, — IL-8. Это мощный хемоаттрактант для нейтрофилов и лимфоцитов. Он влияет на пролиферацию клеток, миграцию, опухолевый ангиогенез. Генотип — IL-8-251A сочетается с повышенной продукцией — IL-8 слизистой желудка у инфицированных Н.р. Обнаружен высокий риск тяжелого воспалительного процесса, предраковых изменений и РЖ в азиатской популяции, а некоторые исследователи полагают, что и в популяции белых.

Итак, генетический полиморфизм воспалительных цитокинов играет важную роль в развитии индуцированных Н.р. заболеваний желудка, включая рак. Характер ответа макроорганизма на Н.р. инфекцию зависит и от многих других генетических особенностей макроорганизма, требующих изучения. Знание генетических факторов риска тяжелых последствий Н.р. инфекции и генетический скрининг инфицированных позволят выделить группы лиц, требующих проведения мер профилактики, прежде всего, эradикации инфекции еще при асимптомном течении и динамического наблюдения в группах риска.

## **Канцерогенная опасность процессов нефтедобычи**

**Глушкова Л.И., Рымарь А.И.**

*Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Коми, Россия*

Республика Коми занимает одно из ведущих мест в Европейской части России по объемам добычи, переработки и транспортировки нефти. Охрана здоровья населения — один из приоритетов государственной политики и важнейший фактор национальной безопасности. Современный подход к организации социально-гигиенического мониторинга, а также организации и проведению проверок требует всесторонней гигиенической оценки состояния объектов среды обитания, условий труда, определяющих качество жизни здоровья населения. Доступные литературные источники показывают, что нефть обладает канцерогенными свойствами, и объясняется это наличием в составе сырой нефти высокомолекулярных ароматических соединений, обладающих канцерогенными и мутагенными свойствами, к которым относятся помимо прочих и вещества с доказанной канцерогенностью для человека (бенз(а)пирен, дибенз(а,х)антрацен, бенз(а)антрацен, бензол). В сырых нефтях различных типов содержится от 10 до 20% ароматических углеводородов. Умеренные (слабые) канцерогенные свойства сырых нефтей определяют настоятельную необходимость проведения всего комплекса организационно-технических и санитарно-профилактических мероприятий. Производственные процессы, сырье и условия труда на нефтедобывающих предприятиях (разведка, добыча, подготовка и транспортировка нефти) могут создавать опасность загрязнения производственной среды канцерогенными веществами и представляют онкологическую опасность для работников, занятых в процессе нефтедобычи.

Некоторые исследователи приводят данные анализа онкологической заболеваемости на территории нефтедобывающего региона, показывающие, что показатели онкологической заболеваемости по другим злокачественным новообразованиям кожи работников нефтедобывающего предприятия превышают аналогичный показатель трудоспособного населения администрации территории, на которой находится предприятие, более чем в 7 раз, и достоверно их превышают как по административной территории, так и в целом по субъекту Российской Федерации.

Внесение в санитарно-гигиенический паспорт канцерогеноопасной организации данных о канцерогенных веществах и их концентрациях позволяет определить количество работников, имеющих производственный контакт с канцерогенными факторами, и обеспечить им организацию периодического медицинского осмотра с учетом установленного фактора.

Однако паспортизация канцерогеноопасной организации в практике надзора вызывает существенные затруднения на этапе определения (выявления) канцерогенного фактора (определение канцерогенного фактора в сырье, исходном продукте, выбросах, сбросах, отходах), так как ссылки на

литературные источники не могут быть приняты во внимание, как не основанные на законе и подзаконных актах. Наличие в СанПиН 1.2.2353-08 веществ, входящих в состав сырой нефти, с доказанной для человека канцерогенностью, не является априорным для хозяйствующих субъектов, поскольку отсутствует связующее звено между веществом с доказанной канцерогенностью для человека и производственным процессом, в данном случае нефтедобычей, в котором данное вещество обращается (используется).

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости системного научного гигиенического подхода к программам исследований нефти и нефтепродуктов с целью получения данных о фактическом содержании канцерогенных веществ в исходных продуктах и прогнозирования их трансформации в производственных условиях и объектах окружающей среды; оценки риска воздействия канцерогенных веществ на здоровье работающих в производственных условиях по добыче, подготовке и транспортировке нефти и нефтепродуктов; внесения дополнений в нормативные правовые документы санитарного законодательства.

**Изучение общетоксического, мутагенного и цитотоксического действия холиниометилзамещенного фталоцианина цинка и продуктов его фототрансформации в полиорганичном микроядерном teste**

*Головач Е.Н., Жолдакова З.И., Коганова З.И.,  
Ламентова Т.Г., Синицына О.О., Сычева Л.П.*

*ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия*

Фотодинамический метод обеззараживания воды предложен в качестве альтернативы хлорированию. Принцип метода основан на тропности к клеткам фотодинамически активных красителей (химических сенсибилизаторов), которые под действием света в присутствии кислорода генерируют синглетный кислород и другие его активные формы, окисляющие биомолекулы и вызывающие гибель микроорганизмов по месту локализации (Кузнецова Н.А., Калия О.Л., 1998). Одним из дезинфектантов для фотодинамического обеззараживания воды является холиниометилзамещенный фталоцианин цинка (ХМ-ФЦ).

Токсическое действие ХМ-ФЦ и продуктов его фототрансформации на организм животных изучали в 6-месячном хроническом эксперименте. Исследовали состояние целостного организма, функций отдельных органов и систем, процессы интоксикации и детоксикации. Фотосенсибилизатор ХМ-ФЦ при энтеральном поступлении в организм в дозах 0,05, 0,01 и 0,002 мг/кг обладал мембрano- и гепатотоксическим действием. Помимо указанных эффектов исходного красителя, воздействие продуктов его 25% фотодеструкции ( $\text{ПФТ}_{25}$ ) в дозах 0,05, 0,01 и 0,002 мг/кг способствовало накоплению в организме опытных животных активных форм кислорода (АФК), раз-

витию нейротоксических эффектов. При поступлении продуктов 100% деструкции (ПФТ<sub>100</sub>) в организм в дозах 0,05 и 0,01 мг/кг обнаружены изменения, свидетельствующие об усилении перекисного окисления липидов за счет накопления АФК. Недостаточность системы антиперекисной защиты реализовалась в развитии процессов повреждения органов и тканей. Пороговая и максимальная недействующая дозы по изменению физиологических, биохимических и морфологических показателей не установлены.

По окончании эксперимента в полиорганном микроядерном teste оценивали мутагенное и цитотоксическое действие ХМ-ФЦ в дозах: 0,01 мг/кг и 0,002 мг/кг (исходный ХМ-ФЦ и ПФТ<sub>25</sub>), 0,05 мг/кг и 0,01 мг/кг (ПФТ<sub>100</sub>).

При анализе полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге и эпителиальных клеток с микроядрами и ядерными прорезями в эпителиальных клетках толстого кишечника крысы цитогенетическое действие ХМ-ФЦ, его ПФТ<sub>25</sub> и ПФТ<sub>100</sub> не выявлено. Соотношение полихроматофильных и нормохромных эритроцитов в костном мозге крыс и доля клеток с атипичной формой ядра в эпителиоцитах толстого кишечника крыс свидетельствовало об отсутствии цитотоксического эффекта исследованных веществ.

Единственным показателем неблагоприятного действия ХМ-ФЦ с разной степенью фототрансформации было появление полихроматофильных эритроцитов неизвестной атипичной формы (с разным количеством «лопастей»), частота которых и наибольшие изменения формы возрастили с увеличением длительности облучения красителя. Такие эритроциты не встречались ранее при изучении других веществ, они не представлены в гематологических атласах.

Вместе с тем, учитывая данные литературы (Hadjur C. et. al., 1997; Martins J. et. al., 2002, 2004) о тропности фталоцианинов к липопротеинам низкой плотности и фосфолипидам эритроцитов, приводящей к их разрушению, а также выявленную в течение эксперимента эритроцитопению у животных, обнаруженное впервые образование полихроматофильных эритроцитов атипичной формы в костном мозге можно расценить как эритроцитотоксическое действие ХМ-ФЦ, которое возрастает с увеличением степени его фототрансформации.

## **К вопросу о связи показателей пренатального морфогенеза и адаптационных возможностей вегетативной нервной системы**

*Горбунова Н.А., Котышева Е.Н., Болотская М.Ю.,  
Болотина Е.С., Туунова Т.А.*

*Магнитогорский государственный университет, Россия*

Состояние здоровья в настоящее время рассматривается с учетом процессов адаптации детского организма к изменяющимся условиям окружающей среды. В связи с этим представляется весьма актуальным для осуществления целенаправленных профилактических мероприятий поиск параметров контингентов, наиболее чувствительных к неблагоприятным внешним факторам.

Имеются обоснованные данные, что на территориях с высоким уровнем техногенного химического загрязнения окружающей среды наблюдается увеличение числа врожденных морфогенетических вариантов (ВМГВ). Данные признаки являются неспецифическими маркерами пренатального дисморфогенеза; они не нарушают функцию органов, но при определенном числе имеется высокая вероятность выявления заболеваний (Бочков Н.П. и др., 1994). Резонно предположить, что фенотип с большим числом ВМГВ характеризуется склонностью к снижению адаптационных возможностей.

*Цель настоящей работы* — изучение адаптационных возможностей детей 6—7 лет 1-й и 2-й групп здоровья в зависимости от числа ВМГВ.

Исследование выполнено в г. Магнитогорске, на территории которого выделяются два района с идентичным качественным составом химического загрязнения атмосферного воздуха и существенными количественными различиями. На основе данных популяционного изучения ВМГВ, представленного в ранее опубликованных работах (Котышева Е.Н. и др., 2004, 2007), в каждом районе отобраны равновесные группы детей 6—7 лет с разным числом ВМГВ. Адаптационные возможности вегетативной нервной системы оценивали на основании данных кардиоинтервалографии (480 чел.).

Результаты анализа исходного вегетативного тонуса свидетельствуют, что в целом наиболее часто регистрировалась эйтония — у 274 детей (57,1%). Симпатикотония наблюдалась у 129 чел. (26,9%), ваготония — у 77 чел. (16%). Среди детей с пятью ВМГВ и более наблюдался максимальный процент симпатикотоний (38,1%), что в 1,7 раза выше, чем в группе детей с двумя и менее ВМГВ (23,1%), и в 2 раза выше, чем в группе детей с 3—4 ВМГВ (19,4%), что свидетельствует о преобладании в условиях покоя симпатико-адреналовых влияний.

При анализе результатов клироортостатической пробы установлено, что в более загрязненном районе нормальная вегетативная реактивность отмечалась в 1,2 раза реже, по сравнению с менее загрязненным районом, асимпатикотонические реакции — в 1,9 раза чаще и гиперсимпатикотонические реакции — в 1,3 раза чаще. В группе обследуемых, проживающих в более загрязненном районе, с пятью ВМГВ и более выявлен самый высокий процент асимпатикотонических реакций (26,3%), что в 3,5 раза выше, по сравнению с группой детей с двумя ВМГВ и менее (7,5%), и в 3 раза — по сравнению с группой с 3—4 ВМГВ (8,8%), а также снижение процента нормотонических реакций — в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ). В условиях менее выраженного средового воздействия процент гиперсимпатикотонических реакций у детей с пятью ВМГВ и более (33,8%) в 1,9 раза выше, по сравнению с группой с двумя ВМГВ и менее (17,5%), и в 2,3 раза — по сравнению с группой с 3—4 ВМГВ (15%) —  $p < 0,05$ .

Таким образом, химическое загрязнение окружающей среды выступает в качестве неспецифического стрессора, изменяя вегетативную реактивность у детей 6—7 лет преимущественно за счет усиления симпатоадреналовых

влияний. Число ВМГВ 5 и более маркируют фенотипы, которые характеризуются повышенной чувствительностью организма к неблагоприятным средовым воздействиям. На фоне более распространенного симпатикотонического исходного вегетативного тонуса у данной группы детей чаще наблюдалась гипер- и асимпатикотоническая вегетативная реактивность.

### **Изменение цитогенетических показателей в условиях хронического воздействия нефти**

**Гумарова Ж.Ж.<sup>1</sup>, Бигалиев А.Б.<sup>2</sup>, Ерубаева Г.К.<sup>2</sup>, Гумарова Л.Ж.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Республика Казахстан

<sup>2</sup> Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Республика Казахстан

В настоящее время во всех пяти западных областях Казахстана ведется интенсивная промышленная добыча углеводородного сырья. В Западно-Казахстанской и Атырауской областях находятся одни из крупнейших в мире месторождений нефти и газового конденсата — Караганак и Тенгиз. В Республике действуют три нефтеперерабатывающих завода. По оценкам специалистов, за последние десятилетия, в связи с резким увеличением объемов добычи углеводородного сырья, резко увеличилось и загрязнение нефтью, нефтепродуктами и отходами нефтепереработки атмосферы, почвы, водных ресурсов, отмечается ухудшение состояния экосистемы региона Западного Казахстана в целом. По данным Министерства охраны окружающей среды РК, на начало 2010 г. в нефтегазовой отрасли зарегистрировано более 3 млн т производственных отходов, в основном бурового шлама. Отходы нефте- и газодобычи содержат помимо радионуклидов тяжелые металлы — кадмий, свинец, цинк, ртуть. Прикаспийская нефть содержит значительное количество серосодержащих компонентов. Поэтому особую актуальность приобретает оценка влияния нефтяного загрязнения среды на наследственность живых организмов, т.е. тестирование мутагенного действия химических соединений следует рассматривать как основополагающий метод оценки эколого-генетической опасности. Сложившаяся экологическая ситуация в нефтегазодобывающих районах определила *цель и задачи настоящего исследования* — изучить мутагенное действие нативной нефти в опытах на лабораторных животных.

В качестве объекта исследования взяты белые беспородные половозрелые крысы. Материалом исследования служили клетки костного мозга на стадии метафазы. С использованием метафазного метода анализа хромосом изучено мутагенное действие летучих фракций прикаспийской нефти при хронической интоксикации крыс.

Результаты исследований показывают, что хроническое ингаляционное воздействие летучими фракциями нефти на крыс в различных концентрациях вызывает значимое увеличение частоты клеток с хромосомными абер-

рациями в костном мозге в ряду поколений (в 1,5—2,5 раза по сравнению со спонтанным уровнем). Помимо нарушений структуры хромосом также наблюдается увеличение частоты геномных изменений (анеуплоидии, полиплоидии). Установлен максимальный мутагенный эффект летучих фракций нефти в концентрациях 10 мг/л и 100 мг/л при длительном хроническом воздействии на протяжении трех поколений ( $F_1$ ,  $F_2$ ,  $F_3$ ). Полученные данные свидетельствуют о мутагенном эффекте летучих фракций нефти, что, вероятно, обуславливает потенциальную опасность загрязнения окружающей среды для биологических объектов в зоне интенсивной добычи и переработки нефти. Аналогичные результаты имеются в научной литературе (Rowler B.A., 1989; Сахипов Н.Г., 2002 и др.).

Таким образом, установлено, что загрязнение природной среды нефтью в концентрации 100 мг/л при хроническом воздействии от 3 до 6 мес. представляет реальную экологическую опасность, т.е. возможные отдаленные эффекты. Нефть как загрязнитель окружающей среды обладает пролонгированным действием и представляет экологическую опасность в ряду поколений. Увеличение частоты гипердиплоидных и полипloidных клеток указывает на возможность перерождения клеток, то есть развития злокачественных новообразований, что представляет канцерогенный риск для населения данного региона. Полученные результаты свидетельствуют о реальной эколого-генетической опасности загрязнения природной среды нефтью и нефтепродуктами и необходимости проведения мониторинговых исследований и генетического мониторинга в частности.

### **Оценка мутагенной активности апатитового концентрата в микроядерном тесте**

**Гущин И.В., Никанов А.Н. Талыкова Л.В.**

*Научно-исследовательская лаборатория Северо-Западного научного центра гигиены и общественного здоровья, Кировск, Мурманская область, Россия*

Предприятие ОАО «Апатит», расположенное в Мурманской области, входит в число крупнейших мировых производителей фосфатного сырья для производства минеральных удобрений, осуществляет разработку Хибинских месторождений апатито-нефелиновых руд, производит их добычу и обогащение.

Для изучения мутагенной активности апатитового концентрата выполнен микроядерный тест на четырех группах лабораторных животных (крысах): I группа обрабатывалась апатитовым концентратом, взятым после флотационных машин; II группа — апатитовым концентратом после сушки в сушильном барабане; III группа — обрабатывалась бензольным экстрактом апатитового концентрата после сушки; IV — интактные животные, которым вводили физиологический раствор. Измельченный апатитовый концентрат трехкратно вводили внутрибрюшинно в максимально переносимой

дозе — 1000 мг/кг массы животного. Через 30 часов после первого введения проведен забор крови с целью инкубации лимфоцитов и получения метафазных пластинок по специальной методике, предложенной сотрудниками Центрального научно-исследовательского рентгено-радиологического института. Были приготовлены препараты двуядерных клеток для подсчета микроядер.

По содержанию микроядер в стимулированных лимфоцитах получены следующие данные: I группа —  $1,83 \pm 0,13\%$ , II группа —  $3,81 \pm 0,48\%$ , III группа —  $1,64 \pm 0,15\%$ , IV группа —  $1,04 \pm 0,08\%$ . Очевидно, что внутрибрюшинное введение апатитового концентрата через 30 часов вызывает увеличение микроядер в лимфоцитах периферической крови, что является доказательством его выраженной кластогенной активности. При этом кластогенная активность концентрата менялась в зависимости от стадии технологического процесса. Так, концентрат, взятый после сушильного барабана, наиболее активно индуцирует мутации в соматических клетках, по сравнению с концентратом после флотации ( $p < 0,025$ ). Обращает на себя внимание, что бензольная фракция концентрата после сушки также обладала мутагенной активностью, которая, однако, была в 2 раза ниже цельного концентрата. Наличие мутагенной активности бензольной фракции концентрата указывает на содержание неидентифицированной органической компоненты в нем, способной также индуцировать мутации в соматических клетках.

Исходя из данных исследования, можно сделать вывод, что апатитовый концентрат обладает выраженной кластогенной активностью, которая изменяется в зависимости от стадии технологического процесса.

Определяемый уровень канцерогенов и коканцерогенов на данном производстве ниже предельно допустимого, однако на основании полученных данных необходимо рассматривать данную технологию, как потенциально опасную в отношении мутагенного риска.

### **Метафазный анализ лимфоцитов у работников флотационного отделения апатито-нефелиновой обогатительной фабрики**

**Гущин И. В., Талыкова Л.В.**

*Научно-исследовательская лаборатория Северо-Западного научного центра гигиены и общественного здоровья, Кировск, Мурманская область, Россия*

Огромный интерес с точки зрения профилактики и ранней доклинической диагностики злокачественных новообразований (ЗН) представляет информация о специфичности генетических изменений, вызванных воздействием канцерогенных веществ.

Для оценки мутагенной активности апатитового концентрата нами выполнен метафазный анализ у работников флотационного отделения апати-

то-нефелиновой обогатительной фабрики, входящей в состав крупнейшего предприятия по добыче апатито-нефелиновой руды ОАО «Апатит».

При флотации апатитовых руд используются: сырое талловое масло, дистилированное талловое масло, мыло сырое сульфатное, вторичный масляный гудрон, технические жирные кислоты, окисленный петролатум, поликсиэтиленалкилфеноловый эфир, жидкое стекло, сода каустическая меофлот OS-730М.

Метафазный анализ лимфоцитов периферической крови выполнен у женщин (n=18), работающих в профессиях: флотатор, растворщик реагентов, аппаратчик варки жидкого стекла. Лимфоциты культивировали в среде Игла с 20% сывороткой крупного рогатого скота и антибиотиками. Так как в обычных условиях лимфоциты представляют собой неделяющуюся популяцию, осуществляли митогенную стимуляцию в течение 71 часа фитогемагглютинином «Р» в дозе 0,02 мл на 1 мл среды при 50-кратном разведении фирменной упаковки. Цитогенетические препараты с метафазными пластинками получали по указанному методу. Анализ хромосом проводили на микроскопе МБИ-15 под масляной иммерсией. Частоту хромосомных нарушений оценивали на рутинно окрашенных препаратах, анализируя по 200 метафаз. Хромосомные повреждения идентифицировали в соответствии с международной системой цитогенетической номенклатуры человека.

Частота клеток с хромосомными аберрациями значительно превышала величину спонтанного уровня хромосомных нарушений и в среднем достигала  $7,1 \pm 1,1\%$ . Структурные хромосомные нарушения представлены преимущественно хромосомными разрывами, частота которых на 100 исследованных клеток составляла  $12,4 \pm 5,8$ , остальные нарушения распределились следующим образом: хроматидные разрывы —  $5,5 \pm 1,8$ ; три- и дицентрики —  $0,5 \pm 0,23$ ; транслокации —  $0,33 \pm 0,18$  и двойные минихромосомы —  $0,22 \pm 0,15$ . У нескольких исследуемых выявлено значительное число клеток с множественными цитогенетическими нарушениями (до 9 аберраций на 1 клетку). Обращает на себя внимание наличие работниц (17%) с гиперанеупloidными и полиплоидными клетками, что является признаком риска малигнизации.

Таким образом, частота клеток с хромосомными аберрациями у работниц апатитового производства значительно превышала величину спонтанного уровня хромосомных нарушений и в большинстве характеризовалась хромосомными разрывами. Появление гиперанеупloidных и полиплоидных клеток у некоторых работниц может быть расценено как признак риска малигнизации.

Злокачественные новообразования профессионального происхождения, особенно при установленных канцерогенах, более легко поддаются профилактике с помощью соответствующих технологических мероприятий и мер защиты, чем (ЗН), не связанные с профессией.

**Роль полиморфизма генов репарации  
и биотрансформации ксенобиотиков  
в определении радиочувствительности генома человека  
к воздействию сверхнормативных концентраций радона**

**Дружинин В.Г.<sup>1,2</sup>, Волков А.Н.<sup>1</sup>, Глушков А.Н.<sup>2</sup>,  
Минина В.И.<sup>1,2</sup>, Ингель Ф.И.<sup>3</sup>, Апалько С.В.<sup>2</sup>, Ларионов А.В.<sup>1</sup>,  
Мейер А.В.<sup>1</sup>, Луншина А.А.<sup>1</sup>, Толочко Т.А.<sup>1</sup>, Ахальцева Л.В.<sup>3</sup>,  
Кривцова Е.К.<sup>3</sup>, Юрцева Н.А.<sup>3</sup>, Юрченко В.В.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Кемеровский государственный университет

<sup>2</sup> Институт экологии человека СО РАН, Кемерово

<sup>3</sup> ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия

Выдвинута рабочая гипотеза о том, что в условиях хронической экспозиции сверхнормативным излучением радона чувствительность генома человека к такому воздействию связана с наличием в генотипе отдельных вариантов полиморфных локусов генов, кодирующих ключевые ферменты репарации ДНК и биотрансформации ксенобиотиков. Наличие таких полиморфизмов либо их определенных сочетаний может быть ассоциировано с увеличением спонтанного уровня цитогенетических нарушений в соматических клетках: хромосомные aberrации (ХА), микроядра (МЯ).

Для проверки гипотезы исследована выборка детей — воспитанников школы-интерната г. Таштагол Кемеровской области ( $n=211$ , средний возраст —  $13,4 \pm 0,23$ ), постоянно проживающих в условиях повышенного содержания радона в воздухе жилых и учебных помещений (средняя ЭРОА радона —  $314 \text{ Бк}/\text{м}^3$ ). В качестве контроля, использованы выборки детей и подростков, из сельских населенных пунктов с отсутствием значимых загрязнений среды ( $n=174$ , средний возраст —  $14,7 \pm 0,2$  года).

Комплексные радиологические и физико-химические исследования проб воздуха, воды и почв, отобранных на территории школы-интерната, показали, что только один экологический параметр — содержание радона в воздухе жилых и учебных помещений в зимний период — постоянно превышает нормативные значения ( $200 \text{ Бк}/\text{м}^3$ ). Биоиндикаторные исследования контактных сред (тест Эймса *Salmonella*/микросомы; тест на индукцию доминантных летальных мутаций в половых клетках дрозофилы) выявили отсутствие увеличения интегрального показателя суммарной мутагенной активности, обусловленного наличием химических генотоксикантов.

Установлено достоверное увеличение уровня ХА в лимфоцитах доноров опытной группы по сравнению с контролем ( $5,47 \pm 0,17$  и  $3,63 \pm 0,14\%$ ). Результаты тестирования МЯ в образцах буккального эпителия и в культурах лимфоцитов с блоком цитокинеза циохолазином Б также подтвердили наличие генотоксического воздействия на исследуемую популяцию.

Изучено 11 полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков: цитохромы Р 450 — *CYP1A1* (A2455G); *CYP1A1* (T3801C); *CYP1A2* (A163C); ацетилтрансферазы — *NAT2* (C481T, G590A, G857A); глутатионовые (s) трансферазы — *GSTM1*; *GSTT1*; *GSTP1* (Ala114Val); *GSTP* (Ile105Val); параоксаназа *PON1* (G192A). Изучены также 9 полиморфизмов семи генов репарации ДНК: *APE* (Asp148Glu), *XRCC1* (Arg194Trp), *XRCC1* (Arg280His), *XRCC1* (Arg399Gln), *hOGG1* (Ser326Cys), *ADPRT* (Val1762Ala), *XpD* (Lys751Gln), *XpG* (Asp1104His), *NBS1* (Glu185Gln).

Анализ ассоциаций полиморфизмов с частотами индуцированных радионом цитогенетических повреждений в лимфоцитах позволил сделать следующие выводы: — присутствие в геноме хотя бы одного мутантного (высокоактивного) аллеля *CYP1A1* приводит к значимому увеличению частоты клеток с ХА; — повышенный уровень ХА достоверно связан с носительством *APE1* 148 Glu/Glu, *XpG* 1104 His/His вариантов, также гетерозиготных генотипов *ADPRT* 762 Val/Ala, *hOGG1* 326 Ser/Cys, *XRCC1* 399 Arg/Gln; — уровень ХА, индуцированных радоном, возрастает с увеличением числа вариантных аллелей по генам *APE1*, *XRCC1*, *ADPRT*, *XpG*.

Предложенный алгоритм генетической паспортизации в части локусов, ответственных за формирование признака индивидуальной радиочувствительности, может быть использован в системе выявления групп токсико-генетического риска для населения радиоопасных территорий.

### **Мутагенность органической фракции образцов колбасных изделий**

*Дуган А.М., Ткачова Д.Л.*

*Национальный технический университет Украины «КПИ», Киев, Республика  
Украина*

Цель современных способов консервирования и обработки мясопродуктов — получение стойкости при хранении с высокими показателями качества. Это может достигаться комбинацией нескольких факторов, например, копчения мясопродуктов, где объединяются консервующее действие обезвоживания и бактерицидных веществ коптильного дыма.

ВОЗ подчеркивает необходимость проведения исследований мутагенности химических препаратов, которые используются в качестве пищевых добавок. Продукция, приготовленная с использованием коптильных сред (которые в Европе признаны пищевыми добавками), довольно хорошо исследована с точки зрения ее токсикологических свойств. Однако в силу того, что коптильные препараты содержат такие вещества, как фенолы, формальдегид, уксусную кислоту и др., крайне необходимыми являются исследования мутагенной активности, как коптильных сред, так и колбасной продукции с целью замены (при необходимости) генетически опасных компонентов, которые содержатся в этих препаратах, или изменения технологии копчения.

Образцы для изучения потенциального мутагенного действия мясопродуктов были приготовлены из следующих видов сырокопченых колбасных изделий: «Зернистая» (условное название — СК 11-С), «Брауншвейгская» (СК 12-Б), «Пикантная» (СК 13-П), «Рождественская» (СК 14-Р), «Московская» (СК 15-М).

Колбасные изделия — сложные гетерогенные системы, которые включают в себя, кроме естественных компонентов, контамианты и вещества, которые вносятся с технологическими целями. Для оценки общей мутагенной активности образцов пищевых продуктов в ряде работ предложенный сравнительно простой метод экстракции мутагенных соединений этиловым или метиловым спиртом с следующим лиофильным высушиванием образцов. Экспериментальные исследования потенциального генетического действия экстрактов осуществляли согласно Методическим рекомендациям. Оценку генетической активности образцов осуществляли согласно Методическим указаниям.

Органическая фракция исследуемых образцов показала разнообразную картину проявления эффектов. Во-первых, на тест-штамме TA 98 некоторые образцы — СК 12-Б, МС+ и СК 13-П, МС- оказались мутагенами средней силы (по нашей классификации), что свидетельствует о наличии в колбасах химических веществ с высокой генетической активностью; во-вторых, высокая степень активности образцов в вариантах с метаболической активацией является доказательством того, что в них содержатся вещества, эффекты которых обусловлены их метаболитами, в то время, как эффекты в вариантах без активации обусловлены первичной химической структурой веществ.

Максимальный эффект зафиксирован для образцов СК 12-Б в вариантах с активацией (превышение контрольных значений в 13,9 раза) с явной зависимостью эффекта от кратности разведения и наличием токсичного действия на тест-организмы. В вариантах без активации образцы СК 13-п также обнаружили мутагенные эффекты средней силы. Остальные показали слабые эффекты, за исключением СК15-М, образцы которых не индуцировали генные мутации в обоих вариантах опытов (МС+ и МС-).

Наименее чувствителен к действию мутагенных агентов образцов — тест-штамм *S. typhimurium* TA 100. Так, только пятикратно разбавленный образец СК 13-П в варианте МС- показал способность индуцировать эффекты средней силы. Два образца (СК 14-Р и СК 15-М) не обладали генетической активностью и два — слабой активностью.

Таким образом, полученные экспериментальные данные о потенциальном мутагенном и канцерогенном действии образцов пяти видов сырокопченых колбас свидетельствуют о наличии в колбасах химических веществ, с одной стороны, способных индуцировать генные мутации по разным механизмам действия, с другой, — прямого и косвенного действия, а также веществ с токсичными свойствами относительно тест-организмов. Этими веществами могут быть тяжелые металлы, мутагенное действие которых описано в работе Jagup L. (2003), гетероциклические амины, полициклические ароматические углеводы, пищевые добавки, нитраты, нитриты, N-нитрозосоединения. Так

или иначе, но огромное количество этих соединений попадает в организм человека и может оказывать значительное генетическое давление на наследственный аппарат. Идентифицировать все без исключения химические вещества, которые содержатся в колбасных изделиях, и установить их потенциальную мутагенную/канцерогенную опасность невозможно. Поэтому применение экспресс-методов оправданно для относительно дешевого и достаточно надежного выявления генетической активности смеси веществ, которые содержатся в термически обработанных мясо- и рыбопродуктах, с целью:

- 1) предотвращения или ограничения попадания их в конечный продукт;
- 2) изменения технологических подходов к изготовлению этих продуктов;
- 3) замены красителей, наполнителей и консервантов на более безопасные аналоги.

### **Экспресс-метод определения ДНК-повреждающего действия химических веществ в краткосрочном teste**

*Дудчик Н.В.*

*ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь*

Репарационный тест на *Escherichia coli* является бактериальной тест-системой для учета дифференциальной выживаемости бактерий при действии химических соединений и/или их метаболитов, индуцирующих в геноме этого организма повреждения ДНК, репарируемые в ходе эксцизионной и пострепликативной репарации.

Наиболее широко в лабораторной практике используется визуальный принцип детекции репарационного теста, основанный на учете мутности суспензии бактерий и изменению цвета индикатора. Это затрудняет анализ темноокрашенных химических веществ и их смесей, а также ограничивает проведение анализа химических веществ, имеющих сильный кислотно-щелочной потенциал, так как в этом случае маскируются изменения окраски применяемого индикатора. Кроме того, этот способ обладает низкой чувствительностью, что приводит к необходимости длительного, до 18 часов, времени проведения испытаний. Отсутствуют также четкие количественные характеристики оценки ДНК-повреждающего действия химических веществ и их смесей.

Опыт работы по проведению микробиологических исследований с использованием импедансных технологий позволил использовать особенности роста тест-штаммов микроорганизмов в условиях периодической культуры для разработки экспресс-метода оценки ДНК-повреждающего действия химических веществ и их смесей. Критерием оценки ДНК-повреждающего действия является продолжительность лаг-фазы развития популяции тест-штаммов дикого типа и мутантного по генам репарации. Изменение продолжительности этого периода роста указывает на ДНК-повреждающий эффект изучаемого вещества, выражющийся в увеличении времени лаг-фазы.

Успешное выполнение импедиметрических исследований в значительной степени зависит от параметров кривой роста микроорганизма, что определяется специфическими взаимодействиями между анализируемым образцом и средой инкубации, а также вследствие того, что некоторые конечные продукты метаболизма микроорганизмов продуцируют сильный импедиметрический сигнал. Поэтому был оптимизирован состав среды, обеспечивающий кривую роста с такими характеристиками, как стабильная базовая линия, выраженная фаза быстрого роста культуры и высокое значение изменений электрохимических показателей.

В качестве тест-штаммов использовали *E. coli* B/r WP2 (*дикий тип по репарации ДНК*), WP67 (*polA*) и CM571 (*gesA*). Исследования выполняли на микробиологическом анализаторе «BacTrac». В ходе исследования среду культивирования оптимизированного состава разливали в измерительные ячейки анализатора, инокулировали тест-штаммами, вносили исследуемые образцы в возрастающих концентрациях и инкубировали при 37°C в течение 3–10 часов. Определяли минимальную и максимальную концентрации вещества, которые вызывают соответствующий ДНК-повреждающий эффект.

Оценка релевантности и валидности предложенного метода проводилась с использованием этидиум бромида в диапазоне концентраций 1–1000 мкг/мл. Кроме того, проведено изучение ДНК-повреждающего действия химических веществ с известными ДНК-повреждающими эффектами предложенным экспресс-методом и в классическом варианте теста. Полученный коэффициент  $r=0,95$  свидетельствует о высокой корреляции результатов.

**Профилактика канцеро-мутагенного действия бенз(а)пирена  
в доменном производстве  
при внедрении новой футеровочной смеси  
на основе сульфитно-дрожжевой барды**

*Евтушенко В.В., Шевченко А.А., Иващенко Н.Н., Смирнова Л.С., Дибик С.С.*  
Днепропетровская государственная медицинская академия,  
Днепропетровская городская санэпидстанция, Республика Украина

Целью работы являлась гигиеническая оценка новой технологии футеровки главных желобов доменных печей с применением смеси на основе сульфитно-дрожжевой барды (СДБ) в сравнении с традиционной технологией футеровки, где в качестве связующего используется более токсичное вещество — каменноугольный пек.

В литературе приводятся многочисленные сведения о неблагоприятных условиях труда при применении пека и каменноугольной смолы на производстве. При этом отмечается в качестве основной производственной вредности наличие содержания в воздухе полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), особенно бенз(а)пирена. Бенз(а)пирен, попадая в воздух в составе аэрозолей пека и как продукт его пиролиза при термическом воз-

действии, является чрезвычайно токсичным веществом, обладающим канцерогенным, мутагенным и эмбриотоксическим действием.

При исследовании условий труда рабочих использовали, в основном, общепринятые в гигиене методы, содержание ПАУ в воздухе определяли методом спектрального люминесцентного анализа при температуре жидкого азота (-195°C), позволяющем получить квазилинейные спектры ПАУ, обладающие высокой специфичностью.

Установлено, что изготовление и применение футеровочной смеси, где в качестве связующего используется каменноугольный пек (старая технология), характеризуется значительным загрязнением воздуха рабочей зоны пылью, содержащей как аэрозоли дезинтеграции, так и аэрозоли конденсации. По происхождению пыль преимущественно углеродистая с примесью железа, содержание свободной двуокиси кремния не превышает 5,6%. Концентрация пыли на различных этапах технологического процесса колеблется в пределах 18,2–117 мг/м<sup>3</sup>, превышая допустимые значения в 4,5–24,3 раза.

В составе вредных веществ ПАУ в воздухе рабочей зоны горновых при этом представлены 3,4-бензпиреном (бенз(а)пирен), 3,4,9,10-дibenзпиреном, 1,2-бензпиреном, 1,2,5,6-дibenзантраценом, 1,2,3,4-дibenзантраценом, 1,12-бензпериленом, 1,2-бензпериленом, периленом, хризеном, пиреном, короненом. Ввиду высокой биологической активности (в эксперименте в 100% случаев вызывает опухоли) и устойчивости к воздействию внешних факторов, наибольшую опасность в группе ПАУ представляет бенз(а)пирен, концентрация которого колеблется от 2,7 до 99,6 мкг/м<sup>3</sup> и превышает допустимую в десятки и сотни раз.

Выделение ПАУ создает неблагоприятную в гигиеническом плане ситуацию не только в доменном цехе, но и в районе размещения металлургического комбината, так как загрязненный воздух литейного двора за счет интенсивной аэрации выбрасывается в атмосферу практически без очистки.

В то же время, при применении футеровочной смеси на основе СДБ (новая технология) концентрация пыли в воздухе доменного цеха снижается на 10–35% в сравнении со старой технологией, и составляет 12,7–76,9 мг/м<sup>3</sup>. Концентрация бенз(а)пирена практически не превышает допустимую, максимальное содержание в воздухе рабочей зоны горновых определяется при сушке желоба и выпуске чугуна на уровне 0,057–0,19 мкг/м<sup>3</sup> (ПДК=0,15 мкг/м<sup>3</sup>).

Таким образом, наиболее радикальным способом борьбы с опасными аэрозолями пека в доменном производстве является полное устранение пека, как связующего материала в оgneупорных футеровочных смесях, и замена его другим, менее токсичным продуктом, например, СДБ, что характеризуется не только положительным социальным эффектом за счет оздоровления условий труда рабочих, но и экономически выгодно из-за предотвращения загрязнения окружающей среды канцерогенными ПАУ.

## **Роль и значение метода ДНК-комет в генотоксикологических исследованиях**

**Жанатаев А.К., Дурнев А.Д., Середенин С.Б.**

*Учреждение РАМН НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва, Россия*

Развитие любого научного направления невозможно без совершенствования его методической базы. С момента становления генотоксикологии разработано и предложено более 100 методов, и лишь некоторые из них прошли «естественный научный отбор» и получили реальное практическое применение для решения поставленных задач. Среди методов оценки первичных ДНК-повреждений широкое применение получили методы, в основе которых лежит принцип оценки целостности двухнитевой молекулы ДНК, такие как метод щелочной элюции, хроматографии на гидроксиапатите и т.д. На определенном этапе развития генотоксикологии они сыграли отведенную им важную роль. Однако стремительное расширение знаний роли ДНК-повреждений не только в процессах мутагенеза и канцерогенеза, но и лежащих в основе патологических состояний процессах клеточной пролиферации, дифференцировки и гибели, обозначили необходимость в более «тонком» методе оценки ДНК-повреждений. Такая необходимость определялась и важнейшей задачей современной генотоксикологии — полиорганной оценки генетической безопасности, актуальной также в приложении к изучению факторов (антимутагены, комутагены), модифицирующих эффекты генотоксикантов.

В 1984 г. Остлингом и Йохансоном проведена оценка индуцированных радиацией ДНК-повреждений в клетках млекопитающих методом электрофореза ДНК отдельных клеток в агарозном геле. Был использован подход, основанный на регистрации различной подвижности в постоянном электрическом поле ДНК и возможных фрагментов ДНК лизированных клеток, заключенных в агарозный гель. При этом ДНК мигрирует к аноду, формируя электрофоретический след, напоминающий хвост кометы, параметры которого зависят от степени поврежденности исследуемой ДНК. В основу метода лег все тот же принцип оценки целостности молекулы ДНК, однако применимость метода значительно расширилась. Позднее предложена модификация метода со щелочным гель-электрофорезом, которая вследствие высокой чувствительности получила наибольшее признание у исследователей.

К преимуществам метода относятся высокая чувствительность, дифференцированная оценка ДНК-повреждений на уровне отдельных клеток, минимальное количество материала для исследования, применимость к любым типам клеток, содержащим ДНК, приемлемая стоимость и пропускная способность. При соответствующей модификации метод ДНК-комет позволяет оценивать уровень специфически модифицированных оснований ДНК, интенсивность ДНК-репаративных процессов в клетках, дифференцированно определять одно- и двунитевые разрывы в ДНК, а также косвенно оценивать клетки на стадии апоптоза и некроза. Благодаря указанным преимуществам

метод получил широкое применение, и не только в рамках генотоксикологических исследований. На сегодняшний день метод ДНК-комет вводится в официальные руководства по оценке потенциальной генотоксической и/или канцерогенной активности факторов различной природы в качестве дополнительного индикаторного теста. Получены значимые экспериментальные данные с применением метода в эпидемиологических генотоксикологических и санитарно-гигиенических исследованиях, при профилактике, диагностике и мониторинге терапии ряда заболеваний.

В работе освещены методические и методологические особенности проведения метода, рассмотрены научные достижения, полученные с использованием метода, обсуждены перспективы использования метода для решения широкого круга задач генетической токсикологии.

**Модификация метода оценки  
антирадикальной активности сыворотки  
с использованием стабильного радикала ДФПГ в мицеллярной фазе**  
**Железняк Е.В., Хрипач Л.В.**

*ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия*

Способность активных форм кислорода к повреждению ДНК и доказанная антимутагенная активность антиоксидантов вызывает у многих специалистов в области мутагенеза интерес к методам оценки суммарной антиоксидантной активности сложных смесей — как экстрактов растительного происхождения, так и биологических жидкостей (сыворотки крови, слюны и т.п.). Для оценки суммарной антиоксидантной активности в настоящее время используется много методов, основанных на способности тестируемой смеси тормозить модельную реакцию свободнорадикального окисления с использованием фотометрических, флуориметрических, люминесцентных и других методов измерения ее скорости (Хасанов В.В. с соавторами, 2004). В батареи тестов на суммарную антиоксидантную активность сложных смесей часто включают также метод определения антирадикальной активности с использованием стабильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ).

Из-за выраженной гидрофобности ДФПГ реакцию проводят в органическом растворителе — метаноле; при анализе антирадикальной активности сыворотки крови людей и животных приходится предварительно экстрагировать жирорастворимые антиоксиданты сыворотки метанолом (Babaie M. et al., 2007) или ацетонитрилом (Chrzanowicz J., 2008) либо использовать двухэтапную схему (депротеинизация сыворотки, реакция в смеси метанола с водой, экстракция ДФПГ перед колориметрированием толуолом (Арутюнян А.В. с соавторами, 2000). Это утяжеляет метод и приводит к тому, что вклад водорастворимых антиоксидантов сыворотки (аскорбата, мочевой кислоты, мочевины) учитывается не полностью или не учитывается совсем.

Мы модифицировали метод определения антирадикальной активности сыворотки крови, применив в качестве инкубационной среды мицеллярную фазу — 50 мМ Br<sup>ij</sup>-30 в воде. Идея данной модификации взята из работы чилийских химиков по изучению кинетики реакции ДФПГ с мочевой кислотой в присутствии ионных и неионных детергентов (Abuin E. et al., 2002). Br<sup>ij</sup>-30 — неионный детергент, образующий при смешивании с водой мицеллы; в этой мицеллярной фазе гидрофобные и водорастворимые вещества перераспределяются согласно своему коэффициенту распределения октанол/вода и могут полноправно участвовать в реакции. ДФПГ предварительно растворяли в небольшом количестве метанола и вводили в мицеллярную смесь.

Полученные в этой системе полуингибирующие концентрации (IC50) для жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантов (40 мкМ для  $\alpha$ -токоферола, 13 мкМ для кверцетина и 64 мкМ для аскорбиновой кислоты) свидетельствуют о том, что данная модификация позволяет тестировать как гидрофобные, так и водорастворимые компоненты антиоксидантной системы сыворотки крови. Суммарная антирадикальная активность сыворотки здоровых людей в данной тест-системе изменялась от 13,4 до 148 нмоль ДФПГ/мин/мл; медиана 84 нмоль/мин/мл, среднее значение  $81 \pm 2,3$  нмоль/мин/мл (N=98).

**Классификация для прогноза  
порядка величины безопасных уровней в воде веществ  
по канцерогенному эффекту**

**Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В.**

*ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия*

В прошлом веке обоснование нормативов в воде многих веществ проводили без учета канцерогенного действия. В процессе гармонизации нормативов с требованиями ВОЗ и ЕС достоверные данные о безопасных уровнях, установленных по канцерогенному эффекту, обнаружены только для 23 веществ. В связи с этим становится актуальным обоснование опасности веществ по этому эффекту. Нами проанализированы величины ПДК в воде веществ, нормативы которых установлены по канцерогенному эффекту в процессе гармонизации с международными нормативами. С использованием разработанной классификации, основанной на величинах показателя LTD<sub>10</sub> для крыс и мышей, определенного как нижняя 95% доверительная граница дозы, вызывающей рак у 10% животных, и группы канцерогенности для человека по МАИР, определен класс опасности по канцерогенному эффекту для этих веществ. Значения LTD<sub>10</sub> для большого числа веществ приведены в открытой базе данных CPDBase, доступной в Интернете по адресу <http://potency.berkeley.edu>. В рамках модели одного удара (one-hit model) этот показатель рассчитывается на основе величин TD<sub>50</sub> и 99% нижней доверительной границы. LTD<sub>10</sub> соответствует показателям, используемым при определении реперных доз по другим видам эффектов.

Классификация отличается от предложенной ранее по величине фактора канцерогенного потенциала, который широко применяется при оценке риска. Вместе с тем, факторы канцерогенного потенциала определяются только для генотоксичных канцерогенов. Кроме того, количество данных по факторам канцерогенного потенциала значительно уступает количеству данных по величинам LTD<sub>10</sub>. Алгоритм определения класса канцерогенной опасности по предлагаемой классификации приведен в табл. 1.

*Таблица 1*  
**Алгоритм определения класса веществ по канцерогенной опасности  
в соответствии с величиной LTD<sub>10</sub>  
с учетом классификации МАИР**

Группа по классификации МАИР)	Значения LTD <sub>10</sub> (мг/кг)			
	<0,01	0,01–1	1–10	>10
	Класс опасности			
1	1	1	2	
2A	2	2	3	
2B	2	2	3	3
3	3	3	4	4

Анализ соотношения классов опасности для нормированных в воде канцерогенов и величин их ПДК позволил определить интервалы значений ПДК, соответствующие классам по канцерогенной опасности. Эти интервалы приведены в табл. 2.

*Таблица 2*  
**Предлагаемые интервалы значений безопасных уровней  
в соответствии с классами опасности**

Класс канцерогенной опасности	Интервалы значений безопасных уровней (мг/л)
1 класс — чрезвычайно опасные вещества	ПДК<0,0001
2 класс — высокоопасные вещества	0,0001<ПДК<0,01
3 класс — опасные вещества	0,01≤ПДК<0,1
4 класс — малоопасные вещества	Канцерогенный эффект не прогнозируется

Методика прогноза состоит в следующем. Для веществ, нормативы которых были определены без учета канцерогенного эффекта, или неизученных веществ устанавливается (если вещества изучены в плане канцерогенной опасности и есть данные по LTD<sub>10</sub> и группе по МАИР) или прогнозируется с использованием системы прогноза класс канцерогенной опасности. Сопоставление класса опасности и интервалов значений безопасных уровней дает возможность прогнозировать, по крайней мере, порядок величины норматива. С использованием этой методики осуществлен прогноз порядка величины ПДК для 10 веществ,

нормированных в воде без учета канцерогенного эффекта. Обоснован порядок величины ПДК для четырех не нормированных в воде канцерогенов.

## **Возможные причины неточностей в определении биологического возраста**

**Жукова Т.В., Свинтуховский О.А., Жижин К.С.**

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия*

Биологический возраст (БВ), определяемый по известной и широко используемой формуле В.П. Войтенко с соавторами:

• мужчины:  $BV = 27 + 0,22 \times ADC - 0,15 \times ZDV + 0,72 \times COZ - 0,15 \times CB$ ;  
• женщины:  $BV = 1,46 + 0,42 \times ADD + 0,25 \times MT + 0,70 \times COZ - 0,14 \times CB$   
включает в себя ряд показателей (масса тела (МТ), артериальное давление (АДС, АДД), продолжительность статической балансировки (СБ) и времени задержки дыхания на вдохе (ЗДВ), самооценка состояния (СОЗ)), приоритетность которых установлена путем множественного регрессионного анализа из ряда морфофункциональных свойств организма. В то же время, в полученном регрессионном уравнении сумма неучтенных признаков (для мужчин) составляет почти 30% от искомой величины БВ.

Можно предположить, что эти неучтенные признаки распределяются по следующим группам:

- 1) реакции организма;
- 2) факторы образа жизни;
- 3) генетические факторы.

По поводу реакций организма можно сказать, что в формулу входят интегральные показатели деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, вегетативной нервной системы, существенно определяющие продолжительность жизни и причины смерти, поэтому расширять этот перечень, по-видимому, нет оснований.

Образ жизни косвенно отражен в показателях физической выносливости, массы тела, но это в большей степени характерно для представителей старших возрастных групп, а не для молодых лиц 20–40 лет. Самооценка состояния по предлагаемому опроснику (29 вопросов), в основном, направлена на выявление первых признаков заболеваний. Поэтому, во-первых, целесообразно разработать формулы определения БВ отдельно для молодых, средних и старших возрастных групп, а, во-вторых, переориентировать опросник не столько на выявление заболеваний, сколько на самооценку психоэмоционального состояния и образа жизни обследуемого.

Вопрос о том, какой фактор — генетический или средовой — в большей мере связан с возрастными изменениями в организме, — по-прежнему, остается открытым. Изучение корреляционных связей между показателями здоровья родственников первой степени: родители—дети, кровные братья—сестры, посвящено много исследований, и они недвусмысленно свиде-

тельствуют о необходимости учета генетических факторов в формулах определения БВ.

*Цель предлагаемого исследования — обосновать и апробировать алгоритмы определения биологического возраста для групп трудоспособного населения молодого и зрелого возраста с учетом факторов образа жизни и генетических факторов.*

Предметом исследования служили лица молодого возраста, работающие водителями грузовых машин на транспортном предприятии ЗАО «Юг Руси». За основу методики исследования взята вышеупомянутая формула В.П. Войтенко. Параллельно оценивали уровень здоровья в соответствии с разработанным нами ранее тестом «Здоровье» по показателям адаптации, физического состояния и психоэмоционального статуса, а также учитывали возрастные изменения в стремлении к познавательной деятельности, памяти, стремлении к физической активности. Учитывали продолжительность жизни и причины смерти ближайших кровных родственников. Всего проанализировали 26 показателей. Материалы обрабатывали методом множественного регрессионного анализа с помощью пакета программ Statistica, v.6.

В результате получены регрессионные уравнения, позволяющие уточнить приоритеты в выборе показателей для определения БВ у мужчин молодого возраста (25—40 лет).

#### **Анализ суммарной мутагенной активности химических веществ в водных объектах**

**Журавлев П.В., Алешина В.В., Панасовец О.П.**

*ФГУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия*

При изучении влияния условий водопользования на уровень онкологической заболеваемости населения ряда регионов Ростовской области проводились исследования по определению мутагенной активности химических загрязнений воды. Исследования по определению суммарной мутагенной активности содержащихся в воде химических веществ проводили с помощью биолюминисцентного анализа SOS-ответа клеток *E. coli* C 600 на действие ДНК-повреждающих агентов. Считается, что вещество обладает мутагенными свойствами, если в его присутствии уровень SOS-ответа клеток возрастает в 2 раза по сравнению с контролем. Измерение интенсивности биолюминисценции культур, содержащих анализируемые вещества, и контрольных культур проводили на хемиллюминотестере LM-01.

Обследование проводилось на трех территориях с разным типом водоснабжения: Веселовский район (вода артезианских скважин), Октябрьский район (хлорированная водопроводная вода из р.Дон, вода артезианских скважин, вода из колодцев), Цимлянский район (хлорированная водопроводная вода из Цимлянского водохранилища, вода артезианских скважин).

Для исследований отбиралась вода Цимлянского водохранилища и р.Дон (в районе водозаборов г.Новочеркасска и г.Шахты), питьевая вода централизованного водоснабжения, а также из скважин и колодцев.

Показано, что вода из артезианских скважин (Веселовский, Октябрьский и Цимлянский районы) и колодцев не обладала мутагенной активностью и содержание химических веществ в ней, за исключением сульфатов и хлоридов, не превышало ПДК. Донская вода в местах водозаборов (г.Новочеркасск и г.Шахты) также не проявляла мутагенную активность. В то же время вода Цимлянского водохранилища в летний период обладала мутагенной активностью. Это, по-видимому, связано с бурным развитием сине-зеленых водорослей, которые обладают токсическими свойствами (токсины сине-зеленых водорослей отнесены к высокотоксичным природным соединениям).

Водопроводная вода городов Шахты, Новочеркасск и Цимлянск обладает мутагенной активностью. Причем питьевая вода Цимлянска — круглогодично, а Новочеркасска и Шахт — во все сезоны года, кроме зимнего периода. Следует отметить, что степень мутагенной активности питьевой воды Цимлянска выше таковой в Новочеркасске и Шахтах. Это может быть связано с тем, что в Новочеркасске и Шахтах система водоподготовки, в отличие от Цимлянска, имеет полный набор очистных сооружений, и питьевая вода содержит меньше химических веществ. В Цимлянске вода перед подачей в распределительную сеть гиперхлорируется и, учитывая присутствие в воде водозабора фенолов и нефтепродуктов выше нормативных величин, в питьевой воде обнаруживаются пентахлорфенол до 2,5 ПДК и 1,2-дихлорэтан — до 1,1 ПДК.

Прослеживается также увеличение мутагенной активности водопроводной воды в летний период, что, возможно, связано помимо гиперхлорирования с сохранением продуктов распада сине-зеленых водорослей в воде, прошедшей систему водоподготовки.

Таким образом, хлорированная вода, используемая для хозяйствственно-питьевых нужд, обладает мутагенной активностью, и чем выше концентрация хлорорганических соединений в питьевой воде, тем сильнее выражен мутагенный эффект.

### **Временной мониторинг суммарной мутагенной активности (СМА) воды поверхностных водоисточников**

**Журков В.С., Ахальцева Л.В., Макарова Е.В.**

*ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия*

Интегральным методом контроля за появлением возможных канцерогенов в воде является анализ суммарной мутагенной активности (СМА). Под СМА понимается характеристика мутагенной активности химических загрязнений воды, используя биологические тесты в качестве индикатора.

В Институте (совместно с МГП «Мосводоканал») в 1991—2005 гг. проведен мониторинг СМА воды водоисточников г.Москвы. Методика включала: отбор проб на полимерный сорбент; экстракцию химических загрязнений ацетоном с последующим его выпариванием; разведением осадка в ДМСО; анализ мутагенности в тесте *Salmonella*/микросомы (тест Эймса) на штаммах TA 100 и TA 98 в вариантах без и в присутствии системы метаболической активации.

Мутагенный эффект считали значимым при превышении количества колоний ревертантов на чашку в опыте над контролем в 2 раза и более. Для проб, показавших мутагенный эффект, рассчитывали величину удваивающего объема (УО) — условного объема воды (л), удваивающего число колоний ревертантов на чашку в опыте над контролем. Степень загрязнения воды мутагенами классифицировали по величине 1/УО: 0 — отсутствие мутагенов; <0,33 — слабая; 0,33—1,50 — умеренная; >1,50 — высокая. Оценивали количественные характеристики СМА воды по величине 1/УО и доле проб воды с СМА для каждого штамма/варианта и для пробы воды в целом по наименьшей величине 1/УО при любом штамме/варианте.

Всего исследовано 70 проб воды Москворецкого водоисточника и 61 проба воды Волжского водоисточника.

При сравнении данных по СМА воды Москворецкого и Волжского водоисточников можно выделить ряд существенных различий между ними. Так, за весь период наблюдений доля проб с СМА была в 1,74 раза выше на Москворецком водоисточнике (31,4%) по сравнению с Волжским (18,0%). Это было, в основном, за счет данных, полученных в период с 1991 по 1996 гг., когда различия в этом показатели достигали 2,3 раза. В период 1998—2005 гг. доля проб исходной воды с СМА была практически сходной на обоих водоисточниках. Анализ распределения проб воды с СМА по уровню мутагенного эффекта показал значимое преобладание проб с низким и средним уровнем СМА в Москворецком водоисточнике по сравнению с Волжским в 1991—1996 гг. Характерным для воды изученных водоисточников является спектр ответов: наибольший эффект был на штамме TA 98 при СМ- и СМ+, менее выраженный на штамме TA 100 при СМ- и наименьший на штамме TA 100 при СМ+.

Выявлены общие закономерности сезонных вариаций СМА воды исследованных водоисточников. Наименьшая доля проб воды с СМА была в зимний период. В паводковый период 41% проб Москворецкого водоисточника и 20% проб Волжского водоисточника показали мутагенный эффект. Уровень мутагенного ответа был средним в 5 из 7 проб и высоким в 1 из 7 проб. Мутагенный эффект во всех пробах выявлен на штамме TA 98 при СМ- и в 4 из 7 проб на TA 98 при СМ+.

В летний период отмечается существенное возрастание проб воды с СМА. Эффект выявлен в основном на штамме TA 100 при СМ- (5 проб из 8, показавших СМА, в том числе единственная проба с СМА Волжского водоисточника). Осенний период по доле проб с СМА, уровню мутагенного ответа проб с СМА и спектру мутагенного ответа (штаммы/варианты) имеет сходные характеристики для воды обоих водоисточников.

## **Эколого-генетический портрет и средоулучшающие фитотехнологии**

**Жученко Н.А.**

*Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова, Москва,  
Россия*

Научно-техническая революция неизбежно увеличивает масштабы и напряженность воздействия человека на процессы, идущие в биосфере, что приводит к ее загрязнению новыми химическими и физическими агентами. Поэтому исключительно важна задача по изучению влияния мутагенов окружающей среды на наследственный аппарат человека, животных, растений, микроорганизмов и вирусов, а также расширение исследований по управлению формированием здоровой среды в локальных средах обитания человека за счет средообразующих технологий.

Известно, что все люди существенно различаются, в процессе эволюции в человеческих популяциях сформировался широкий наследственный полиморфизм, следствием этого является уникальность и генетическая неповторимость каждого человека и его индивидуальная реакция на внешние агенты.

Экологический портрет человека — специфическая адаптация индивидуума к конкретному набору факторов среды обитания. Понятие «экопортрет человека» введено академиком Н.А. Агаджаняном (1981). Это совокупность генетически обусловленных свойств и наследственных морфофункциональных признаков человека.

Генетический паспорт — представляет собой индивидуальную базу ДНК-данных, отражающую уникальные генетические особенности каждого человека, его предрасположенность к тем или иным наследственным, мультифакториальным и другим заболеваниям (Баранов В.С., 1997).

Сочетание возможностей экологического портрета и генетического паспорта человека это междисциплинарный подход в синтезе новых знаний по управлению адаптивными реакциями человека и других организмов в онтогенезе и филогенезе на разных уровнях организации живых систем (на генном, клеточном, органном, организменном и популяционном уровнях).

Эколого-генетический портрет — это совокупность формализованных генетических и морфофункциональных особенностей человека и его семьи, который включает в себя комплексный анализ генеалогии, образа жизни, этнических характеристик и др.

Считается, что чистота окружающей среды может выступать в качестве экологического корректора мутагенеза. По данным ВОЗ, более 2 млрд чел. живут в условиях, которые создают реальную угрозу для их здоровья. Поэтому человек, постоянно и длительно соприкасаясь с основными источниками загрязнения воздуха, подвержен экопатогенному риску.

В зависимости от особенностей эколого-генетического портрета индивидуума риск заболеваний варьирует в определенных пределах, а эколо-

го-генетический портрет минимизирует указанные риски. И здесь открываются большие перспективы. На основе данных генома человека и индивидуального экологического портрета можно не только прогнозировать токсические проявления отдельных факторов среды у лиц с определенной наследственной предрасположенностью, но и рекомендовать средства профилактики, например, специализированные средоулучшающие фитотехнологии.

**Тест-модель для оценки токсичности химических веществ, их смесей и объектов окружающей среды**

**Застенская И.А., Дроздова Е.В.**

*Республиканский научно-практический центр гигиены, Минск, Республика Беларусь*

Проблема химической безопасности в настоящее время приобрела глобальное значение. Многообразие химических веществ, обращающихся в среде обитания, разнообразие их химической структуры и физико-химических свойств, сложность управления рисками превратили химические соединения в реальную угрозу выживания человека и живой природы. Известно более 40 тысяч природных и синтетических соединений, представляющих потенциальную опасность для человека и окружающей среды. Многие из этих веществ являются канцерогенами и мутагенами. Генетическая опасность ксенобиотиков — химических веществ, загрязняющих окружающую среду, осознана учеными немногим более 30 лет назад. Мутагены обнаружены среди лекарственных средств, биологически активных добавок, косметических средств, химических веществ, применяемых в сельском хозяйстве, промышленности; перечень их все время пополняется. Угрозу могут представлять не только отдельные вещества сами по себе, но и в определенных сочетаниях. Накопленный опыт свидетельствует о том, что одни и те же вещества оказывают на разных людей неодинаковое действие, что во многом обусловлено генетическими факторами. Повышение уровня загрязнения окружающей среды является одной из причин роста иммунодефицитов и онкологических заболеваний.

В связи с вышеизложенным, важнейшее значение придается полной оценке потенциальных токсических эффектов, оказываемых химическими веществами. Основным методическим приемом профилактической токсикологии является проведение исследований на адекватных биологических моделях.

В Республиканском научно-практическом центре гигиены в рамках отраслевых научно-технических программ ведутся работы по поиску и разработке новых моделей для оценки токсичности и батарей тестов на их основе. Цель исследований — разработка батареи высокочувствительных тестов

из тест-объектов различных уровней организации для токсиколого-гигиенической оценки химикатов, их смесей, и объектов окружающей среды, которые позволяют получить доверительные и репрезентативные данные при минимальном наборе тест-батареи.

Экспериментально обоснована методика оценки токсичности, заключающаяся в экспонировании молоди водных ракообразных *Cypridopsis vidua* (*Ostracoda*) в течение 96 часов водными растворами тестируемых веществ в последовательности разведений и учетом иммобилизации животных в качестве токсического эффекта. Установленные закономерности в чувствительности *C. vidua* позволили ее рекомендовать в качестве тест-объекта для повышения чувствительности при тестировании отдельных классов веществ и их смесей (тяжелых металлов, хлорорганических веществ), причем показано, что ЭК<sub>50</sub> для данных веществ сравнимы с ПДК для человека в воде.

Доказана принципиальная возможность использования разработанной тест-модели для установления интегральной токсичности объектов окружающей среды (природных вод, используемых в рекреационных целях), сточных вод, отходов производства, вытяжек из продукции, подлежащей оценке по показателям безопасности для здоровья населения, для корректировки допустимых сбросов химических веществ в водные объекты, классификации отходов производства.

*Результаты научной работы послужили основой для разработки инструкции по применению №093-1008, утвержденной Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 30.12.2008.*

### **Цитогенетический статус слизистой щеки у рабочих хризотил-асbestового производства**

**Ибраев С.А., Жумабекова Г.С.**

*Карагандинский государственный медицинский университет,  
Республика Казахстан*

Для оценки генетических повреждений клеток организма при действии мутагенных и канцерогенных факторов, в том числе и производственных, на обследуемых людей, для выделения отдельных индивидуумов с повышенным уровнем цитогенетических повреждений в группу риска, определения риска этого воздействия проводится цитогенетическое исследование эксфолиативных клеток, таких как буккальные и назальные эпителиоциты, с использованием микроядерного теста (Юрченко В.В., 2005).

Выбор теста объясняется тем, что около 92% злокачественных новообразований человека представлены раком. Частота клеток с микроядрами слизистой щеки увеличивается при метаплазии, дис- и гиперплазии эпителия ротовой полости, что является показателем предраковых состояний (Rosin M.P., 1992; MP, 2005). Следовательно, метод может быть использован для выявления группы риска по нестабильности генома у рабочих хризо-

тиласбестового производства, так как асбест относят к канцерогенам, а при определенных условиях асбест может вызывать развитие ряда профессиональных (асбестообусловленных) заболеваний.

*Цель исследования* — оценка цитогенетического статуса слизистой щеки у рабочих хризотиласбестового производства методом микроядерного теста.

Обследовано 68 мужчин — рабочих цеха обогащения (ЦО), горного цеха (ГЦ), цеха рудоподготовки (ЦРП) АО «Костанайские минералы» со стажем работы от 1 года до 37 лет, средний возраст составил 38,5 года. Группы распределяли по: стажу — 3 группы; месту работы — 3 группы. Контролем служили практически здоровые мужчины, всего — 20 чел.

Использован модифицированный способ микроядерного теста по Sarto (Finotto, 1987; Сычева Л.П., 2006).

Результаты исследования показали, что частота встречаемости клеток с микроядрами в буккальном эпителии у лиц основной группы составила  $1,43 \pm 0,14\%$ , что в 3,4 раза выше, по сравнению с контролем ( $0,42 \pm 0,14\%$ ,  $p < 0,001$ ). Наиболее высокий уровень микроядер выявлен у лиц со стажем работы более 20 лет ( $1,78 \pm 0,26\%$ ), что в 4,2 раза превышало уровень таких лиц контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Во II группе также отмечается повышенный уровень микроядер  $1,58 \pm 0,24\%$ , что выше контрольных значений в 3,7 раза ( $p < 0,001$ ). Уровни микроядер в I и контрольной группах статистически не различаются ( $p > 0,05$ ).

Наиболее высокие уровни микроядер в клетках слизистой оболочки рта обследованных выявлены в цехе обогащения, горном цехе и составляют соответственно  $2,17 \pm 0,32\%$  и  $1,98 \pm 0,24\%$ . В цехе рудоподготовки уровни микроядер укладываются в рамки спонтанного уровня и незначительно превышают показатели контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, микроядерный тест показал нестабильность генома у обследуемых рабочих хризотиласбестового производства», что может свидетельствовать об индукции хромосомных или геномных мутаций.

### **Мониторинг генетического здоровья населения, проживающего в 30-км зоне АЭС**

**Ижевский П.В.**

*ФГУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»  
ФМБА России, Москва, Россия*

Развитие экономики России в обозримом будущем не позволяет отказаться от использования ядерной энергии в народном хозяйстве. После аварии на Чернобыльской АЭС отношение общества к объектам атомной промышленности резко изменилось, строительство новых энергоблоков приостановлено на длительный срок. Впервые в мировой практике использования атомной энергии основным требованием общества стало обеспечение безопасности и охраны здоровья населения, постоянно проживающего

в 30-км зоне АЭС. Это требует применения принципиально нового комплекса мер, направленных на обеспечение охраны здоровья в течение всего периода строительства и эксплуатации атомной станции.

С одной стороны, дальнейшее развитие атомной энергетики невозможно без обеспечения высокой степени безопасности работы ядерных установок не только в техническом, но и в медицинском аспекте. Однако затраты на снижение дозовых пределов до уровней, сопоставимых с колебаниями естественного радиационного фона Земли, делают использование атомной энергии нерентабельным. В связи с этим обоснование допустимых дозовых нагрузок на население, безопасных в отношении индукции онкологических и генетических последствий, и, в то же время, позволяющих развивать атомную энергетику, является одной из актуальных научно-практических задач.

В рамках проведенных в 2000–2003 гг. под руководством академика РАМН Л.А. Ильина работ разработана концепция и выполнен мониторинг генетического здоровья населения, проживающего в 30-км зоне АЭС. Впервые в мире — до момента пуска новых энергоблоков на Ростовской и Калининской атомных станциях — оказалось возможным:

- оценить уровень основных показателей здоровья населения, проживающего в 30-км зоне АЭС;
- определить фоновые значения состояния окружающей среды, которые могут оказывать непосредственное влияние на состояние здоровья населения;
- сопоставить полученные данные с аналогичными результатами изучения состояния окружающей среды и здоровья населения, проживающего в зоне влияния действующей в течение 10 лет и более АЭС аналогичного типа;
- определить основные генетико-демографические характеристики популяций в районах размещения АЭС, включая частоты менделирующих заболеваний (совместно с лабораторией популяционной генетики МГНЦ РАМН).

В работе представлены основные положения концепции мониторинга генетического здоровья в районах размещения АЭС.

### **Мониторинг врожденных пороков развития, по данным учреждений ФМБА России**

**Ижевский П.В.<sup>1</sup>, Канева Е.П.<sup>2</sup>, Никишин В.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»  
ФМБА России

<sup>2</sup> Федеральное медико-биологическое агентство России, Москва, Россия

Разработка и внедрение мер по первичной профилактике патологии системы репродукции и врожденных пороков развития (ВПР) требует знания их «фоновых» частот в популяциях.

**Цель исследования:** определение частоты случаев бесплодия, неблагоприятных исходов беременности и маркерных ВПР среди населения, получаю-

шего медицинскую помощь в учреждениях Федерального медико-биологического агентства России.

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна создан регистр ВПР, соответствующий рекомендациям РАМН и международных организаций. В соответствии с приказами МЗ РФ (№268 от 10.09.1998) и ФУ МБиЭП (№373 от 08.07.1999) регистр ВПР работает с 2000 г. В регистр ежеквартально поступает информация обо всех ВПР, выявленных в МСЧ ФМБА России. Для дальнейшего статистического анализа из всех ВПР выделяется 21 форма «обязательного» учета, в соответствии с приложением 1 к приказу Минздрава РФ №286 от 10.09.1998. При необходимости, в центральном отделении медицинской генетики с консультацией «Брак и семья» ФМБА России проводилось медико-генетическое консультирование семей по вопросам профилактики ВПР и наследственных заболеваний, прогноз заболеваний у потомства.

Сравнение частот ВПР среди населения, обслуживаемого в МСЧ ФМБА России с аналогичными оценками в регионах их расположения, за сопоставимый период наблюдения (2000—2004 гг.), показало отсутствие достоверных различий между ними. Зарегистрированная по 36 регионам РФ оценка составляет 6,14%, что достоверно выше средней по ФМБА России (4,95%).

Результаты работы позволили выявить частоту новых случаев ВПР среди новорожденных в ЦМСЧ/МСЧ ФМБА России, имеющих в своем составе роддома или акушерские отделения, детские поликлиники или больницы, прозектории, показали возможность использования ВА «обязательного учета» в качестве «фоновых» показателей для разработки мер их первичной профилактики. Для оценки влияния условий труда на оценку риска бесплодия, неблагоприятных исходов беременности и рождения ребенка с маркерными ВПР необходимо продолжить исследование, расширив его рамки.

### **Изучение ассоциации генов *CYP1A1* и *CYP1A2* с риском развития мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря**

*Измайлова С.М.<sup>1</sup>, Измайлова А.А.<sup>1</sup>, Ахмадишина Л.З.<sup>2</sup>,  
Урманцев М.Ф.<sup>1</sup>, Загидуллин А.А.<sup>1</sup>, Павлов В.Н.<sup>1</sup>, Викторова Т.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Уфа, Россия

Рак мочевого пузыря (РМП) — распространенное многофакторное, онкологическое заболевание с разнообразием факторов риска. Актуальной, окончательно нерешенной проблемой в онкоурологии является прогнозирование риска прогрессирования данного заболевания.

Цель работы — анализ возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов *CYP1A1* и *CYP1A2* с риском развития мышечно-инвазивного РМП.

Анализ проведен на выборке из 208 больных с диагнозом РМП, из них 104 пациента с мышечно-инвазивными и 104 мышечно-неинвазивными

формами РМП, находившихся на стационарном лечении в Республиканском онкологическом диспансере и Республиканской клинической больнице г.Уфы в период с 2005 по 2009 гг. Средний возраст больных составил  $61,1 \pm 11,1$  года.

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ полиморфных локусов генов *CYP1A1(A2445G)*, *CYP1A2 (C-163A, T-2464delT)* проводили методом полимеразной цепной реакции с последующей рестрикцией амплифицированных фрагментов. Математическую обработку результатов исследования проводили на IBM-Pentium IV с использованием статистических программ BIOSTAT, Statistica 6.0, Microsoft Excel и Microsoft Access. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами и ассоциацию с клиническим течением заболевания, выявляли, сравнивая выборки с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Сравнительный анализ общей выборки больных с учетом клинического течения заболевания выявил статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *A2455G* гена *CYP1A1* ( $\chi^2=6,13$ ,  $p=0,047$  и  $\chi^2=4,17$ ,  $p=0,04$  соответственно). Выявлено, что частота аллеля *\*2C* увеличена в 1,5 раза у больных мышечно-инвазивным (25,5%) по сравнению с больными мышечно-неинвазивным РМП (16,8%), а аллель *\*2A* чаще выявляется в группе больных мышечно-неинвазивным РМП (83,2% против 74,5% у лиц с мышечно-инвазивным РМП).

При сравнении общей выборки больных в зависимости от клинической формы РМП не обнаружены статистически достоверные различия в распределении частот генотипов и аллелей по полиморфному локусу *C-163A* гена *CYP1A2* ( $\chi^2=0,20$ ,  $p=0,9$  и  $\chi^2=0,16$ ,  $p=0,69$  соответственно).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *T-2467delT* гена *CYP1A2* выявил статистически значимые различия между выборками больных с учетом клинического течения заболевания ( $\chi^2=10,83$ ,  $p=0,004$  и  $\chi^2=9,96$ ,  $p=0,003$  соответственно). Частота аллеля *\*1D* у больных мышечно-инвазивным РМП увеличена почти в 2 раза (44,2%) по сравнению с больными мышечно-неинвазивным РМП (28,9%), в тоже время, частота аллеля *\*1A* выше у больных мышечно-неинвазивным РМП (71,2%) против 55,8% у больных с мышечно-инвазивным РМП.

Таким образом, показано, что присутствие аллеля *\*2C* полиморфного локуса *A2455G* гена *CYP1A1* ( $OR=1,69$ ), и аллеля *\*1D* полиморфного локуса *T-2467delT* гена *CYP1A2* ( $OR=1,96$ ) является маркером риска развития мышечно-инвазивных форм РМП. Аллель *\*1A* гена *CYP1A1* ( $OR=0,59$ ) и аллель *\*1A* гена *CYP1A2* ( $OR=0,51$ ) являются факторами устойчивости к развитию мышечно-инвазивных форм РМП.

## **Новые сопутствующие факторы при оценке влияния окружающей среды на стабильность генома человека**

**Ингель Ф.И.<sup>1</sup>, Приходжан А.М.<sup>2</sup>, Козлова О.Б.<sup>1</sup>,  
Юрченко В.В.<sup>1</sup>, Кривцова Е.К.<sup>1</sup>, Юрцева Н.А.<sup>1</sup>**

***<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия***

***<sup>2</sup> Институт психологии Л.С. Выготского РГПУ, Москва, Россия***

При выполнении генетико-гигиенических исследований, направленных на диагностику, профилактику и коррекцию мутагенного действия факторов окружающей и производственной среды, несбалансированность групп добровольцев по сопутствующим факторам может привести к ложному заключению. Обычно принимают во внимание пол, возраст, вредные привычки, состояние здоровья, а также ряд диагностических и лечебных процедур.

18-летний опыт проведения комплексных обследований населения с применением цитогенетических тестов на культуре крови показал, что степень эмоционального напряжения обследуемых людей серьезно влияет на уровень нестабильности и чувствительность генома к генотоксикантам (Ингель Ф.И. и др., 1997–2010). Такое заключение сделано при учете аберраций хромосом (AX) в каждом из семи обследований взрослых людей (всего 331 чел.), а также в каждом из шести обследований, проведенных с использованием микроядерного теста с цитохалазином В (МЯ) (2 обследования взрослых, 126 чел.; 4 обследования детей, 477 чел.). К аналогичному выводу пришли исследователи и за рубежом при использовании метода со-тет на лимфоцитах крови человека (Dimitroglou et al., 2003; Psimadas D. et al., 2004).

В начале нашей работы степень эмоционального напряжения взрослых определяли с использованием блока из двух, а сегодня — из пяти стандартных психологических шкал, уровень тревоги детей — по 8-цветовому тесту Люшера.

Основное наблюдение состоит в том, что в лимфоцитах крови людей, находившихся на момент обследования в состоянии психологического комфорта, уровни нестабильности генома и его чувствительности к генотоксическим факторам *in vitro* (при действии стандартных мутагенов, ионизирующей радиации и/или УФ-облучения) имели более низкие среднегрупповые значения и меньшую дисперсию, чем у людей, находившихся в состоянии эмоционального напряжения.

Выделение в каждой из сравниваемых групп людей двух подгрупп («норма» и «эмоциональное напряжение») оказалось чрезвычайно полезным. Так, например, при проведении обследований взрослых людей в г.Дятьково (производство хрусталия), Ярославле, Москве (нефтеперегонные заводы),

Санкт-Петербурге, Волгограде, Москве (производственный контакт с особо опасными веществами) между сравниваемыми группами не обнаружено различий по частоте и типам АХ. В то же время, сравнение между собой подгрупп «норма» позволило в каждом обследовании выявить различия в генотоксических эффектах экспозиции.

Поэтому считаем целесообразным в каждом регионе или объекте (городе, районе, цехе и т.д.) для сравнения обследовать не одну, а две группы людей (сбалансированных по полу, возрасту и пр.): находящихся в состоянии психологического комфорта (группа А) и эмоционального напряжения (группа Б). Цитогенетический анализ в группе А показывает истинный уровень нестабильности генома, свободный от негативного влияния социальных и эмоциональных факторов, в группе Б – диапазон варьирования показателей, что в совокупности может быть использовано для прогноза и оценки риска эффектов экспозиции генотоксикантами.

Использование этого подхода при обследовании детей из Казахстана (регионы без выраженного загрязнения окружающей среды токсикантами и генотоксикантами) не только подтвердило его правомочность, но впервые позволило выявить высокозначимые корреляции большинства обнаруженных генотоксических эффектов с действием социальных факторов. Проведенные впоследствии обследования детей из городов Магнитогорска и Коряжмы показали влияние социопсихологических факторов семьи на показатели нестабильности и чувствительности генома ребенка.

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать учет эмоционального напряжения и социальных факторов при проведении цитогенетических обследований разных групп населения.

**Вопросы обеспечения санитарно-гигиенического надзора  
в условиях внедрения нанотехнологий  
на объектах железнодорожного транспорта**

**Каськов Ю.Н., Подкорытов Ю.И.**

*Управление Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту, Москва,  
Россия*

В связи интенсивной активизацией работ по разработке и внедрению нанотехнологий во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, широкая научно-медицинская общественность обеспокоена вопросами влияния наноматериалов на здоровье человека и методических подходов к оценке их безопасности. Несмотря на более чем 10-летнее использование наноматериалов в мире, ни один из них не изучен в полном объеме ни в одной стране мира (Онищенко Г.Г., 2010). Научными исследованиями, проведенными к настоящему времени, установлено, что некоторые технологические наноматериалы и их отходы могут длительно сохраняться в

окружающей среде, создавая возможность взаимодействия с живыми организмами, в том числе угрозу здоровью человека. Установлено, также, что воздействие отдельных наноматериалов вызывает повышение частоты мутаций и что «есть основания опасаться генотоксического действия наноматериалов на организм человека» (Сычёва Л.П., 2008). Разработанные и применяемые в настоящее время методики изучения и характеристики физико-химических свойств наноматериалов могут использоваться, по-видимому, только в научно-исследовательских учреждениях. В связи с этим возникают вопросы организации государственного санитарно-эпидемиологического надзора практическими учреждениями на объектах, использующих нанотехнологии и наноматериалы.

Исходя из государственных задач по модернизации и инновационному развитию железнодорожного транспорта, президент ОАО «Российские железные дороги» В.И. Якунин и генеральный директор РОСНАНО А.Б. Чубайс подписали соглашение о стратегическом партнерстве в области внедрения и коммерциализации нанотехнологий. В связи с этим на железнодорожном транспорте планируется создать систему статистического мониторинга эффективности нанотехнологий и накопления информационной базы данных для принятия управлеченческих решений.

Широкое внедрение нанотехнологий на железнодорожном транспорте определяет необходимость внесения дополнительных форм и методов осуществления государственного санитарно-эпидемиологического надзора на объектах, где используются наноматериалы.

С этой целью предполагается, в первую очередь, организовать четкое взаимодействие с подразделением мониторинга эффективности нанотехнологий ОАО «Российские железные дороги» с целью практического использования информационной базы данных. Во-вторых, провести перерегистрацию закрепленных объектов надзора, с внесением данных по использованию (или отсутствию) в их деятельности нанотехнологий и наноматериалов. Это позволит целенаправленно планировать работу органов и учреждений Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту текущий год и более экономично осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор на объектах использующих нанотехнологии и наноматериалы. В-третьих, прослеживается необходимость проведения дополнительного обучения специалистов органов и учреждений Роспотребнадзора по железнодорожному транспорту по выполнению этой деятельности, с использованием новейших методик и соответствующего лабораторного оборудования.

**Основные итоги и перспективы испытания биопротекторов,  
тормозящих мутагенность вредных веществ,  
загрязняющих производственную и окружающую среду  
в условиях промышленных городов Среднего Урала**

**Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Дегтярёва Т.Д.,  
Береснева О.Ю., Макеев О.Г., Сутункова М.П., Ерёменко О.С.,  
Минигалиева И.А., Киреева Е.П., Кочнева Н.Н.**

*ФГУН «Екатеринбургский Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Россия*

На протяжении длительного периода нашим коллективом развивается направление «биологической профилактики» («биопрофилактики»), под которой понимается комплекс мер, нацеленных на повышение резистентности индивидуума и популяции к действию вредных факторов производственной среды и среды обитания. Для биопрофилактики используются только средства, безвредные при длительном применении в профилактически эффективной дозировке. Они могут действовать первично либо на токсико-кинетику, снижая внутреннюю дозу токсического вещества, либо на ключевые механизмы его токсикодинамики, однако эти два эффекта тесно связанны и нередко взаимообусловлены.

Положительные результаты биопрофилактики получены на экспериментальных моделях различных пневмокониозов и субхронических интоксикаций свинцом, хромом, мышьяком, фтором, марганцем, ванадием, кадмием, фенолом, нафталином, формальдегидом, бензо(а)пиреном в различных комбинациях (характерных для загрязнения среды обитания в промышленных городах Среднего Урала) при использовании в качестве биопротекторов пектина, глутамата, адаптогена растительного происхождения и добавок, содержащих кальций, йод, железо, медь, различных витаминов и некоторых аминокислот.

Показано, что наиболее эффективно использование этих средств в различных комплексах, составленных с учетом как токсикодинамики и токсикокинетики действующих токсикантов, так и механизмов защитного действия биопротекторов.

На примере мышьяка, асбеста, торийсодержащего минерала монацита, многофакторных токсических комбинаций, содержащих различные мутагенные элементы и бензо(а)пирен, показано, что биопрофилактический комплекс (БПК), эффективный по снижению токсичности на клеточном, органно-системном и организменном уровнях, может снизить мутагенность/генотоксичность, оценивавшуюся с помощью микроядерного теста и/или по фрагментации ДНК (методами ДНК-комет и анализа полиморфизма длин амплифицированных фрагментов), а тем самым, вероятно, и канцерогенность. Этот защитный эффект объясним тем, что испытывавшиеся биопротекторы могут действовать на накопление мутагена/канцерогена в организме (в том числе в органах-мишенях); на метаболизм этого вещества.

ва, который может как снижать его генотоксичность и поэтому канцерогенность, так и делать его собственно генотоксичным; на первичные механизмы токсического действия химического вещества, с которыми в той или иной степени может быть связана и его мутагенность/канцерогенность (в частности, на свободнорадикальные окислительные процессы).

Вместе с тем, показано, что эффект БПК усиливается при его сочетании с препаратом, богатым неэстерифицированными жирными кислотами класса омега-3, служащими предшественниками противовоспалительных эйкозаноидов. Защитная эффективность некоторых из БПК, предварительно апробированных в экспериментах, подтверждена в ходе контролируемых испытаний на группах жителей экологически неблагополучных территорий.

**Цитогенетические и кариологические показатели  
в эксфолиативных клетках людей,  
проживающих на загрязненных диоксинами территориях**

*Коваленко М.А.<sup>1</sup>, Сычева Л.П.<sup>1</sup>, Умнова Н.В.<sup>2</sup>,  
Vu Hong Diep<sup>2</sup>, Hoang Anh Tuyet<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российско-Вьетнамский тропический центр, Ханой, Вьетнам

Цель исследования — изучение уровня и характера цитогенетических и цитотоксических повреждений у людей, проживающих на загрязненной диоксинами территории Вьетнама. Для этого использовали неинвазивную методику оценки частоты клеток с микроядрами, протрузиями, с ядром атипичной формы, а также других кариологических показателей: двуядерных клеток, клеток с центральной перетяжкой ядра, инвагинацией ядерной мембранны, вакуолизацией ядра, кариопикнозом, кариорексисом, кариолизисом в эксфолиативных клетках слизистых оболочек носа и щеки. Обследованы 45 чел., проживающих в условно загрязненном районе Бинь Ми (БМ), и 42 чел. — в чистом районе Чень Ми (ЧМ), мужчины в возрасте от 18 лет до 61 года.

Не выявлено достоверных различий по частоте цитогенетических показателей в сравниваемых группах и как в назальном, так и в буккальном эпителии. Доля клеток носа с микроядрами составила 0,3—0,5%, щеки — 0,7—0,9%, с ядерными протрузиями — 3—3,2 и 1,7—2,2% соответственно. Фоновые частоты цитогенетических показателей соответствуют установленным нами и другими исследователями ранее показателям для взрослых людей: микроядра 0,35% (нос), 0,25—1,30% (щека), ядерные протрузии 1,51% (нос), 0,29% (щека) для РФ. Частота клеток с микроядрами в щеке вьетнамских мужчин (вьетов), выявленная в предыдущем исследовании — 0,58%, с протрузиями — 1,92%.

Показатели пролиферативной активности тканей в данном исследовании также не отличались в группах воздействия и сравнения. Доля двуядерных клеток с двумя ядрами и более составила 2,58% (нос) и 7,66% (шека). Ранее установленная фоновая частота двуядерных клеток в назальном и буккальном эпителии мужчин варьировала в пределах 2,76—5,12% (РФ) и 9,63% (Вьетнам). Частота кариологических показателей, характеризующих ранний и поздний апоптоз в назальном эпителии, была достоверно выше в группе людей, проживающих на загрязненной диоксинами территории БМ, по сравнению с ЧМ. В группе БМ в буккальном эпителии достоверно возрастали лишь отдельные показатели: доля клеток с вакуолизацией ядра (ранний апоптоз) и доля клеток с полным кариолизисом (поздний). Частоты показателей апоптоза в группе сравнения приблизительно соответствуют выявленным нами ранее в других исследованиях: конденсация ядерного хроматина в назальном эпителии 73,7% в ЧМ и 58,4% в РФ; в буккальном 3,1% в ЧМ, 16,1% в РФ и 35,9% во Вьетнаме при первом обследовании; кариорексис в назальном эпителии 8,7% в ЧМ, 2,3% в РФ; в буккальном — 3,6% в ЧМ, 7,1% в РФ и 7,1% во Вьетнаме при первом обследовании. Следующие показатели сравнивали только для буккального эпителия: доля клеток с кариопикнозом 3,2% в данном исследовании, 11,7% в предыдущем исследовании во Вьетнаме; доля клеток с кариолизисом 8,7 и 6,5% соответственно.

Таблица

Уровень экспозиции	Показатели раннего апоптоза	Показатели позднего апоптоза
Нулевой (31 чел.)	156,3±13,2	29,0±2,93
Средний (26 чел.)	206,0±15,1*	35,7±4,04*
Повышенный (11 чел.)	216,8±18,3*	37,0±5,48*
Высокий (16 чел.)	224,8±15,0*	35,2±4,36*

Примечание. \* — достоверное отличие показателей в группах по отношению к группе с нулевым уровнем по критерию  $\chi^2$  ( $P \leq 0,05$ )

Обследуемые мужчины были разделены на группы в соответствии с индивидуальной экспозицией диоксинами и длительности проживания на загрязненной территории. Выделено 4 группы: с нулевым, средним, повышенным и высоким уровнем экспозиции и накопления диоксинов. Для этих групп рассчитаны средние значения всех исследуемых показателей в обеих эпителиальных тканях (таблица). В назальном эпителии выявлено достоверное увеличение показателей раннего и позднего апоптоза в соответствии с увеличением уровня экспозиции и накопления диоксинов.

Таким образом, повышенный уровень апоптоза в назальном эпителии мужчин, проживающих в условиях загрязнения среды диоксинами, а также в группах с индивидуальным уровнем экспозиции, кроме нулевого, может свидетельствовать о токсическом влиянии диоксинового загрязнения окружающей среды на население.

## **Полиморфизм гена цитохрома P-450 1A1 у больных профессиональными аллергодерматозами**

**Коляскина М.М.**

*Учреждение РАМН НИИ медицины труда РАМН, Москва, Россия*

Профессиональные и зависимые от экологических факторов заболевания относят к болезням, предрасположенность к которым определяется сочетанием наследственных и внешних факторов. В то же время, даже при одном и том же заболевании относительное значение наследственности и среды у разных лиц может быть неодинаковым, влияя на возможность возникновения и сроки развития, клиническое течение и симптоматику, исход заболевания.

**Цель исследования:** определение полиморфизма гена цитохрома P-450 1A1 с помощью реакции пиросеквенирования у больных профессиональными аллергодерматозами для оценки индивидуального риска их развития и прогноза клинического течения.

Объектом исследования были 80 больных профессиональными аллергодерматозами (профессиональный аллергический дерматит, профессиональная экзема): 59 женщин и 21 мужчина. Все обследованные подвергались воздействию веществ раздражающего и сенсибилизирующего действия, а также металлов-аллергенов (хром, никель, кобальт).

Для определения генетического полиморфизма разработан новый метод определения замены в нуклеотидной последовательности гена Сур 1A1 с помощью реакции пиросеквенирования. Ген Сур 1A1 расположен в 15-й паре хромосом, локусе 15q22-q24. Был определен характер полиморфизма (\*2C) замена аденина на гуанин в положении в положении 4889 (A4889G) в промоторном участке гена Сур 1A1 (с использованием базы данных NCBI). При экспрессии синтезируется белок Сур 1A1.2, в котором в положении 462 изолейцин заменен на валин, отличающийся высокой индуцибельностью ПАУ. Встречается почти у 7% представителей европеоидной расы и рассматривается как фактор риска возникновения рака легких.

Используемый метод позволяет проанализировать большой объем клинического материала, не теряя при этом точности результатов. К тому же метод основывается на секвенировании, получении нуклеотидной последовательности, являющейся «золотым стандартом» в области молекулярной генетики. Метод не требует применения электрофоретической детекции продуктов амплификации, широко использующейся в области молекулярной диагностики.

Принцип метода детекции генетических полиморфизмов с помощью методики пиросеквенирования: при последовательном добавлении к ДНК-полимеразному комплексу дезоксинуклеозидтрифосфатов их включение в синтезируемую нить зависит от нуклеотидной последовательности матрицы. Полимеразный синтез ДНК сопровождается выделением пирофосфата. Этот пирофосфат в присутствии сульфурилазы и аденоцифосфосульфата преобразуется с АТФ и запускает окисление люциферины люциферазой, со-

проводящееся биолюминисценцией. Люминесценция регистрируется фотоуножителем или цифровой камерой.

При анализе результатов распределения частоты полиморфного варианта гена Сур 1A1\*2C у 26% обследованных лиц обнаружен гетерозиготный генотип (A/G). Анализ особенностей клинического течения профаллергодерматозов в зависимости от генотипа Сур 1A1, выявил у 52% лиц с наличием гетерозиготный генотип (A/G) Сур 1A1\*2C формирование заболевания при небольшом (до 5 лет) стаже работы в условиях воздействия вредных производственных факторов. У лиц, имеющих гетерозиготный генотип (A/G) Сур 1A1\*2C, наблюдали более тяжелое течение (распространенные формы экземы и дерматита). Полученные результаты могут быть использованы как критерии риска развития и прогноза клинического течения профессиональных аллергических заболеваний кожи.

#### **Цитогенетические методы оценки мутагенной активности ионизирующих излучений**

**Котенко К.В., Бушманов А.Ю., Нугис В.Ю., Дудочкина Н.Е., Козлова М.Г.**

**ФГУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»  
ФМБА России, Москва, Россия**

В отличие от изучения влияния различных химических веществ на генетический аппарат цитогенетические подходы гораздо лучше разработаны для оценок мутагенного действия ионизирующих излучений, что, по-видимому, обусловлено разными молекулярными механизмами действия этих двух групп агентов. Действительно, молекулярно-биологическими исследованиями, показано, что, если химическое воздействие приводит к образованию чаще всего точечных мутаций, то облучение вызывает преимущественно протяженные делеции (потери) материала ДНК.

Очень эффективен и часто применяется анализ aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови для оценки поглощенных доз в ближайшие сроки после внешнего острого радиационного поражения людей, что позволяет выбирать тактику лечения острой лучевой болезни при ее развитии. Однако и в случаях хронического или пролонгированного (внешнего и/или внутреннего) облучения имеются цитогенетические подходы, позволяющие до определенной степени судить о тяжести лучевого воздействия со стороны окружающей или производственной среды. Подсчет микроядер в культурах лимфоцитов при использовании цитохалазинового блока митоза позволяет достаточно быстро оценивать величину генотоксического воздействия, особенно, если данный метод автоматизирован. В то же время в своем первоначальном виде он не дает возможности производить дифференциацию между воздействием химических и физических факторов. Классический метафазный метод окраски хромосом позволяет определять такие различия, так как в отличие от радиации подавляющее бо-

льшинство химических мутагенов индуцирует в лимфоцитах aberrации хроматидного, а не хромосомного типа. Однако более или менее точная оценка накопленных доз осложняется следующими обстоятельствами.

Во-первых, для хронического облучения (в отличие от острого) трудно получить соответствующую зависимость «доза — эффект» для частоты aberrаций хромосом с целью последующей оценки по ней накопленной дозы. Поэтому приходится на основании некоторых теоретических положений использовать линейную часть линейно-квадратичного уравнения, полученного по результатам острого облучения *in vitro* крови здоровых доноров. Во-вторых, для дицентриков — основного индикатора радиационного воздействия — характерна тенденция к снижению частоты с течением времени, причем скорость этого процесса варьирует по данным разных авторов.

Наиболее адекватным для оценки накопленных доз при хроническом облучении является FISH-окрашивание хромосом, позволяющее выявлять стабильные перестройки хромосом (рецепторные транслокации), не представляющие (в отличие от дицентриков) препятствия для протекания митоза. В предположении, что при профессиональном или внешнесредовом воздействии полученные дозы не могут быть очень велики, для их оценки используются кривые зависимости частот транслокаций от дозы после острого облучения крови здоровых доноров *in vitro*. Некоторая проблема заключается в том, что спонтанная частота транслокаций у разных людей зависит от возраста обследуемого и даже при учете данного обстоятельства более вариабельна, чем фоновая частота дицентриков. Возникающая вследствие этого неопределенность исходного уровня повреждений хромосом приводит к тому, что нижняя граница достоверной индивидуальной оценки дозы при FISH-окрашивании, по-видимому, составляет 0,25 Зв.

Определенный перспективный интерес, особенно, в сочетании с микроядерным тестом представляет интерфазный FISH-метод с применением ДНК-зондов к прицентромерным областям отдельных хромосом или панцентромерных проб, позволяющий гораздо более точно, чем метафазный цитогенетический анализ, идентифицировать анеуплоидию (потеря или избыток отдельных хромосом в кариотипе).

### **Надежность базовых частот врожденных морфогенетических вариантов в эколого-гигиенических исследованиях**

**Котышева Е.Н.**

*Магнитогорский государственный университет, Россия*

Неблагоприятная экологическая ситуация в России диктует необходимость медико-генетических исследований в разных регионах России. В последнее время в качестве индикатора тератогенных и мутагенных воздействий на население используют частоты врожденных морфогенетических ва-

риантов (ВМГВ) — незначительных структурных отклонений в развитии органов, которые не имеют клинического значения. Методика регистрации признаков неинвазивна, доступна, экономична. Однако в научной литературе не представлены данные о надежности частот отдельных ВМГВ и их совокупности. В связи с этим *цель работы* — оценка надежности базовых частот ВМГВ.

Исследование ВМГВ в Магнитогорске проведено у 4970 организованных детей 4—7 лет. Проанализирована надежность частот 87 ВМГВ в зависимости от распространенности признака и от объема выборки. Использованы как результаты по Магнитогорску, так и опубликованные данные по Москве, Ярославлю, Новомосковску, Плавску, Новозыбкову (Субботина Т.И., 1994, Бочков Н.П. и др., 1994). Правомочность такого сопоставления обусловлена единством методик и аналогичностью обследованного контингента. Полагали, что величину статистической ошибки частоты, которая на порядок ниже оцениваемой частоты, можно расценить как пренебрежительно малую, а частоту — как надежную.

В Магнитогорске среднее число признаков у мальчиков — 2,93 (ДИ: 2,86—3,00), у девочек — 2,84 (ДИ: 2,77—2,91). Статистически значимые различия отсутствуют ( $p>0,05$ ). Устойчивость среднего числа ВМГВ по полу при использовании унифицированного перечня признаков, установленная нами, отмечена ранее в работе, проведенной в пяти городах России (Субботина Т.И., 1994), а также в Чапаевске (Ревазова Ю.А. и др., 2001). Это уменьшает методические ограничения при применении ВМГВ и позволяет при изучении среднего числа проводить объединение групп мальчиков и девочек.

При сравнении надежности частот отдельных признаков установлено, что обобщенные показатели, рассчитанные на выборках, превышающих 5000 единиц наблюдения, следует считать валидными уже при частотах более 2 на 100 чел. В выборке Магнитогорска при частотах признака более 4,00 на 100 чел. величины их среднеквадратичных ошибок в 10 раз и более меньше величин относительных частот, что является свидетельством их надежности.

В группе мальчиков Магнитогорска минимально приемлемая ошибка установлена для 26 признаков из 86 (30,2%), в группе девочек — для 25 из 86 признаков (29,1%). В объединенной выборке соответственно — для 54 признаков (62,8%) в группе мальчиков, для 51 признака (59,3%) в группе девочек. Следовательно, обобщенные частоты 54 ВМГВ у мальчиков и 51 у девочек можно признать базовыми и пригодными для дальнейшего использования.

Максимальная степень неопределенности наблюдается для признаков с частотой менее 1 на 100 чел. Вероятно, надежные показатели могут быть получены при объеме выборки более 10 000 чел. Однако нет уверенности, что и этот объем будет достаточным для определения базовых частот редких признаков, так как некоторые из них отмечены у 1—3 чел. Одним из возможных выходов могло бы стать исключение редких признаков из анализа. Однако именно они определяют региональную специфику ВМГВ: 38,2% признаков у мальчиков и 30% у девочек, различающихся по городам, были

редкими. Вероятно, следует при анализе данных объединять редкие признаки в отдельную группу и проводить их изучение на основе среднего числа.

Таким образом, оценка совокупности ВМГВ по унифицированной методике позволяет получить устойчивые показатели. Выделены базовые частоты отдельных ВМГВ, показана надежность при их популяционной частоте, превышающей 2–4 на 100 чел. Наименее надежные частоты характерны для редких признаков (с частотой менее 1 на 100 чел.). Предложено проводить объединение редких признаков в отдельную группу и затем сравнивать их среднее число.

### **Генетические особенности формирования профессиональной патологии у рабочих нефтехимических производств**

**Кочетова О.В.<sup>1</sup>, Каримова Л.К.<sup>2</sup>, Викторова Т.В.<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Учреждение РАН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН

<sup>2</sup> ФГУН УФНИИ медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора

<sup>3</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Здоровье работающих является основой экономического и социального развития современного мирового сообщества. В связи с этим, одной из важнейших задач, обуславливающей экономическое состояние страны, должна стать программа «Здоровья работающего населения России». В эту схему вписывается разработка и внедрение новых технологий и методик, определяющих заболевание до его возникновения. Важнейшее место в структуре отраслей хозяйства с ведущим химическим фактором в комплексе условий труда относится нефтехимия. В последние несколько десятилетий во всем мире наблюдается тенденция развития нефтехимической промышленности и роста числа конечных продуктов нефтехимического синтеза. По данным ВОЗ, свыше 100 000 химических веществ и соединений нефтехимических производств могут оказывать вред и повышать риск профессиональных болезней или стресс-реакций. В своей работе мы затронули проблему длительного воздействия комплекса вредных химических веществ на работающих.

Целью исследования было определение роли генов моноксигеназной системы, антиоксидантной защиты и репарации ДНК в формировании профессиональных заболеваний гепато-билиарной системы у работающих производств гептила и этилбензола-стиrola производственного комплекса «Салаватнефтеоргсинтез».

Показано, что в воздухе рабочих зон изученных производств концентрации вредных веществ, как правило, не превышают соответствующих ПДК, уровни шума были значительно ниже ПДУ, параметры микроклимата и освещенности находились в пределах допустимых значений. Однако, с учетом коэффициента суммации вредных веществ и их одностороннего

действия, условия труда современного нефтехимического комплекса могут быть охарактеризованы как вредные — первая степень третьего класса условий труда (Каримова, 2004). Для большинства рабочих мест преобладающим вредным фактором производственной среды является: нитрозодиметиламин, нитрозодиметилгидразин (гептил), бензол, изобензофuran-1,3-дион (фталевый ангидрид), диметиламин, этилбензол, этиенилбензол (стирол), метилбензол (толуол), этилен, бутиловые спирты, углеводороды алифатические предельные C<sub>1-10</sub>, алкены, бензин (Каримова, 2004).

В обследованную выборку рабочих вошли 53 больных с профессиональным токсическим гепатитом, 85 больных группы риска по развитию токсического гепатита и 63 практически здоровых работающих. Возраст обследованных рабочих нефтехимических производств (НХП) варьировал от 24 до 60 лет (средний возраст составил 45,6±8,4 года). Стаж работы на данных производствах варьировал от 8 до 40 лет (средний стаж работы 15±7,6 года).

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови работающих и лиц контрольной группы осуществляли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции (Маниатис и др., 1984). Анализ полиморфных локусов генов *CYP1A1* (A2455G и T3801C), *CYP2E15'* области (C1091T), *CYP1A2* (-164 A/C, -2464 T/delT), *CYP2D6* (C188T), *CYP3A5* (Q200R, Splicing Defect), *GSTM1* (протяженная делеция), *GSTT1* (протяженная делеция), *GSTP1* (Ile105Val и Ala114Val); *NQO1* (Pro187Ser и C465T); *CAT* (C-262T и C1167T); *GPX1* (Pro197Leu), *XRCC1* (Arg399Gln), *XPD* (Lys751Gln), *XRCC3* (Thr241Met).

Установлено, что молекулярно-генетическими маркерами развития профессионального токсического поражения печени у рабочих, подвергающихся действию гепатотропных ядов, являются следующие варианты: гаплотип \*2B гена *CYP1A1* (OR=1,84); комбинации генотипов *NeVal/C1C1* генов *CYP1A1* и *CYP2E1* (OR=5,81); генотип *CYP1A2\*IF\*IF*; комбинации *AC/DD* и *CC/TD* полиморфизмов *CYP1A2\*IF* и *CYP1A2\*ID*, *Pro/Leu* гена *GPX1* (OR=2,8), аллель *C* полиморфизма *C465T* гена *NQO1* OR=3,68, CI 95% (1,68—8,31), генотипы *Arg/Gln* гена *XRCC1* и *Met/Met* гена *XRCC3*, а также аллели *241Met* гена *XRCC3* и *751Lys* гена *XPD*. Вместе с тем аллели *241Thr* гена *XRCC3* и *751Gln* гена *XPD* являются маркерами устойчивости к формированию токсического гепатита у лиц, контактирующих с гепатотропными ядами. Индивидуальная чувствительность проявляется гено- или иммуно-токсичным ответом на действие промышленных ксенобиотиков и приводит либо к формированию онкологической патологии, либо к развитию сложного экологически обусловленного заболевания. Система генов цитохрома P450, антиоксидантной защиты и репарации ДНК отражает формирование ответных реакций организма на действие среды.

Результаты исследования могут быть использованы при разработке высокоэффективного алгоритма доклинической и дифференциальной диагностики, при внедрении инновационных технологий в лечении и тактике реабилитационных мероприятий указанных патологических состояний; при создании комплексной программы профилактики профессиональных заболеваний печени.

**Полиморфизм глутатионтрансферазы (*GSTM1*)  
у больных профессиональными аллергическими дерматозами**  
**Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Лазарашвили Н.А., Коляскина М.М.**  
**Учреждение РАМН НИИ медицины труда РАМН, Москва, Россия**

Одним из важнейших итогов изучения и идентификации генома человека является дальнейшее развитие молекулярной медицины, которая рассматривает патогенез болезней на молекулярном уровне — от первичного продукта экспрессии гена до белков — продуктов этих генов и патологических метаболитов.

Проведено обследование 144 больных профессиональными аллергодерматозами (экзема, аллергический дерматит, сочетанная кожная и бронхолегочная патология). В качестве контроля использовались результаты анализов крови 250 практически здоровых лиц московской популяции (данные Спицына В.А., Медико-генетический научный центр РАМН).

Полиморфизм гена *GSTM1* исследован методом полимеразной цепной реакции на амплификаторе производства компании «ДНК-технология» в стандартных условиях с использованием соответствующих праймеров. Экстракция ДНК проводилась с использованием набора реагентов Diatom DNA Prep 200 для выделения ДНК из различного биологического материала.

При анализе результатов распределения частоты гомозигот по нулевому аллелю гена *GSTM1* в группе больных профаллергодерматозами, в сравнении с контрольной группой, статистически достоверных различий не было, выявлено достоверное повышение частоты встречаемости нулевого варианта (*GSTM1* 0/0) в группе больных с сочетанной патологией (профессиональные заболевания кожи и бронхиальная астма) ( $\chi^2=5,6$ ;  $p<0,01$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в группе больных профаллергодерматозами, обращает на себя внимание высокий процент лиц (56,3%), имеющих нулевой генотип. Показано, что генетический полиморфизм *GSTM1* влияет на степень выраженности окислительного стресса, который развивается в ответ на воздействие экзогенных активирующих стимулов. В связи с этим проведен анализ системы «окиданты — антиоксиданты» в зависимости от генотипа *GSTM1*.

У носителей генотипа *GSTM1* 10/0 развивается более выраженный дисбаланс в системе «окиданты — антиоксиданты», чем у носителей генотипа *GSTM1* +/+, что выражается в статистически достоверном повышении продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижении общей антиокислительной активности (ОАО) сыворотки крови: ПОЛ —  $2,67\pm0,1$  мкмоль/л у лиц с генотипом *GSTM1* +/+ и  $3,32\pm0,1$  мкмоль/л у лиц с генотипом *GSTM1* 0/0 ( $p<0,001$ ); ОАО —  $39,3\pm1,1$  мэkv у лиц с генотипом *GSTM1* +/+ и  $32,3\pm0,91$  мэkv у лиц с генотипом *GSTM1* 0/0 ( $p<0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что генетический полиморфизм *GSTM1* влияет на степень выраженности окислительного стресса у больных профаллергодерматозами. Менее выраженные изменения в системе «окиданты — антиоксиданты» у лиц с генотипом *GSTM1* +/+ можно рассматривать как реализацию механизмов защитной компенсации при агрессивном воздействии производственных факторов.

Более тяжелое течение профаллергодерматозов имели лица с полным отсутствием белкового продукта гена *GSTM1*. Так, 90% лиц с сочетанной патологией (профессиональные заболевания кожи и бронхиальная астма) имели нулевой генотип гена *GSTM1*. Среди больных с распространенной формой профессиональной экземы 67% лиц имели нулевой генотип (*GSTM1* 0/0), а среди больных профессиональным аллергическим дерматитом — 56%. При индивидуальном анализе больных с нулевым генотипом выявлено, что 68% лиц имели раннее начало заболевания (стаж работы до начала заболевания 1–5 лет). Таким образом, наличие нулевого генотипа гена *GSTM1* может служить критерием риска развития профессиональных заболеваний кожи.

### **Роль эндотелиальной синтазы окиси азота в патогенезе некоторых профессиональных заболеваний**

**Кузьмина Л.П.<sup>1</sup>, Измерова Н.И.<sup>1</sup>, Спицын В.А.<sup>2</sup>, Лазарашвили Н.А.<sup>1</sup>,  
Коляскина М.М.<sup>1</sup>, Безрукавникова Л.М.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Учреждение РАМН НИИ медицины труда РАМН, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Россия

В настоящее время значительный интерес для исследователей представляет молекула оксида азота. Роль NO как биологического мессенджера определяется, прежде всего, его физико-химическими свойствами. Это высоко-лабильный, короткоживущий, реактивный свободный радикал. Молекула NO синтезируется в ответ на физиологическую потребность ферментом NO-синтазой (NOS) из его метаболического предшественника аминокислоты L-аргинина. Способность NO давать биологический эффект в большей степени зависит от малой величины его молекулы, ее высокой реактивности и способности к свободной диффузии в тканях.

Для эндотелиальной NOS описаны и изучаются 4 полиморфных маркера этого гена. Это полиморфизм A27C в 18-м инtronе, полиморфизм G10T в 23-м инtronе, полиморфизм Glu298Asp в 7-м экзоне и полиморфизм, обусловленный варьирующим числом tandemных повторов размером в 27 п.н. (variable number of tandem repeats, VNTR) — минисателлит в 4-м инtronе. Наиболее значимые результаты получены при изучении ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями полиморфизма Glu298Asp и VNTR полиморфизма.

Проведены исследования гена эндотелиальной NO-синтазы по VNTR полиморфизму в трех выборках больных с различными профессиональными заболеваниями (профаллергодерматозы, свинцовая интоксикация, бронхолегочная патология от воздействия промышленных аэрозолей цветных металлов). Для определения частоты гена эндотелиальной синтазы окиси азота было проведено изучение контрольной выборки русских Тверской и Ростовской областей в количестве 190 чел.

Отмечено достоверное преобладание гомозигот АА в выборках больных свинцовой интоксикацией и бронхолегочной патологией от воздействия промышленных аэрозолей цветных металлов (6,7%, 7% против 1,6% в контроле). Во всех трех выборках больных профессиональными заболеваниями достоверно выше было больных с генотипом АВ, по сравнению с контролем: 28,3% в группах больных профаллергодерматозами и бронхолегочной патологией от воздействия промышленных аэрозолей цветных металлов, 29,6% — у больных со свинцовой интоксикацией.

Особый интерес представляют результаты анализа ассоциаций VNTR полиморфизма гена eNOS с уровнем NO в крови. Группа больных с генотипом АА характеризовалась достоверным снижением количественного содержания оксида азота, по сравнению с носителями аллеля В (генотипы АВ, ВВ): 11,7 мкмоль/л у больных с генотипом АА и 17,5 мкмоль/л у больных с генотипом АВ, ВВ.

В группе больных профессиональными аллергодерматозами наблюдали достоверное, по сравнению с контролем, повышение количественного содержания оксида азота и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Так, уровень оксида азота у больных профаллергодерматозами составил  $17,2 \pm 0,46$  мкмоль/л при значениях  $14,5 \pm 1,7$  мкмоль/л в контроле, уровень продуктов ПОЛ —  $3,2 \pm 0,06$  мкмоль/л при  $2,4 \pm 0,1$  мкмоль/л в контроле.

Таким образом, повышенное содержание оксида азота в сыворотке крови у больных профаллергодерматозами, которое коррелирует с повышенным содержанием продуктов ПОЛ, дает возможность предположить его действие как свободного радикала у данной группы больных. Сниженное содержание оксида азота характерна для АА генотипа VNTR полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы.

### **Полиморфизм гена матриксной металлопротеиназы-1 у больных профессиональными заболеваниями бронхолегочной системы**

*Кузьмина Л.П., Фомина В.С.*

*Учреждение РАМН НИИ медицины труда РАМН, Москва, Россия*

Болезни органов дыхания от воздействия промышленных аэрозолей занимают ведущее место в структуре профессиональной заболеваемости трудоспособного населения в России. Именно поэтому в настоящее время не теряют своей актуальности исследования по изучению механизмов повреждения легочной ткани, изысканию возможностей для ранней диагностики и представлению новых подходов к лечению данной патологии. Баланс в системе «протеазы — ингибиторы» генетически детерминирован, к нарушению равновесия может приводить наследственно обусловленный недостаток синтеза ингибиторов протеиназ или избыточный синтез протеолитических ферментов, обладающих деструктивным действием.

Для определения генетического полиморфизма разработан новый метод определения инсерций-делеций гуанина в положении -1607 гена матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1). Ген ММП-1 расположен в 11-й паре хромосом. Наличие инсерции/делеции влияет на уровень транскрипции гена, обусловливая повышенный синтез профермента и, как следствие, повышение активности ММП-1, избыток которой способствует деструкции компонентов соединительной ткани. При этом гомозиготный вариант с делецией гуанина 2G имеет более высокую транскрипционную активность, чем промотор с гетерозиготным аллельным вариантом гена, имеющий инсерцию гуанина 1G в промоторной области.

Определение генетического полиморфизма гена ММП-1 проведено у 130 чел. У 100 чел. установлена профессиональная патология бронхолегочной системы от воздействия промышленного аэрозоля сложного состава. У больных с различными формами профессиональной бронхолегочной патологии выявлено наличие гиперсекреторных мутаций гена ММП-1. Наибольшее количество гиперсекреторных мутаций G1 и G2 гена ММП-1 (20% и 18%) обнаружено у больных профессиональным хроническим бронхитом и профессиональной бронхиальной астмой соответственно, в группе больных силикозом — 9%. У работников асбестоцементного комбината обнаружено наличие гиперсекреторных мутаций G1 и G2 гена ММП-1 у 9% лиц.

Изучена зависимость особенностей клинического течения профессиональных заболеваний органов дыхания (выраженность дыхательной недостаточности, наличие пневмосклероза и эмфиземы легких, наличие сочетанной патологии) от наличия полиморфных вариантов генов ММП-1. При наличии G1 и G2 вариантов частота развития эмфиземы легких и пневмосклероза существенно превышает наличие этих клинических признаков у лиц при отсутствии мутаций. Так, эмфизема у носителей варианта G1 встречалась у 71% лиц ( $\chi^2$  — 17,2 при  $p < 0,0001$ ), у носителей варианта G2 — у 84% лиц ( $\chi^2$  — 14,8 при  $p < 0,0001$ ), при отсутствии инсерций/делеций эмфизема встречалась в 28% случаев. Признаки пневмосклероза у носителей генотипа G1 встречались у 58% лиц ( $\chi^2$  — 12,8 при  $p < 0,0001$ ), у лиц имеющих генотип G2 частота встречаемости составила 42% ( $\chi^2$  — 4,6 при  $p < 0,032$ ), тогда как при отсутствии инсерций/делеций признаки пневмосклероза наблюдались у 16% лиц.

Учитывая данные изменения, можно предположить, что повышенная экспрессия гена ММП-1, обусловленная генетическим полиморфизмом в промоторе данного гена, играет важную роль в раннем развитии тяжелых осложнений заболевания, определяя неблагоприятный прогноз течения, и может служить показателем, определяющим индивидуальный риск развития бронхолегочной патологии при воздействии вредных производственных факторов.

## **Система тестирования факторов, повреждающих женские и мужские гаметы и гонады**

**Курило Л.Ф.**

*Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Россия*

**Оогенез.** Первичные половые клетки формируются вне гонад, мигрируют из эпивиля в гонады, трансформируются в гонии, митотически делятся. В яичнике оогенез развивается внутриутробно: после митотических делений оогонии переходят в ооциты I, которые проходят стадии профазы I мейоза. В диплотене ооциты I заключаются в примордиальные фолликулы (Курило Л.Ф., 1981). До перехода всех ооцитов в диплотену (у плода) популяция гамет на каждом сроке внутриутробного периода состоит из определенного числа гамет на нескольких соседних стадиях развития. То есть прогрессия оогенеза есть функция времени, отчасти этим объясняется и различный гаметотоксический эффект. К 4-му месяцу у плода формируется пул половых клеток (2–4 млн), который далее в репродуктивный период женщины не пополняется, а расходуется (Курило Л.Ф., 1985).

**Сперматогенез.** Популяция мужских половых клеток начинает формироваться в плодный период (Хилькевич, Курило Л.Ф., 1992). Полный цикл своего развития от стволовой — сперматогонии до сперматозоида мужские гаметы проходят в половозрелом организме. Физические, химические и биологические факторы могут оказывать как мутагенный эффект, так и тератогенный, канцерогенный и эмбриотоксический.

**Ионизирующая радиация.** Пролонгированный генетический эффект облучения крыс-родителей проявляется не только в виде доминантных летальных мутаций, но и задержкой развития, генетической нестабильности потомства (Воробцова, 1988; Воробьева, 1995). Облучение крыс отражается на трех поколениях через нарушение внутриутробного или постнатального развития. Половозрелые самцы F1 обоих облученных родителей были в более выраженной степени носителями пострадиационных наследственных нарушений, чем женское потомство (Нефедов, 1998).

**Радиоактивные соединения.** Воздействие  $^{32}\text{P}$  на беременных мышей индуцировало стерильность у потомства: в семенниках развивался асперматогенез, в яичниках — дегенерация фолликулов, отсутствовала овуляция ооцитов, отмечены: атрофия матки и стойкий диэструс (Holmberg et al., 1969).

**Цитостатические соединения.** Введение ТиоТЭФ на 12-й день беременности самкам мышей, у 19-суточных плодов женского пола снижено число ооцитов.

**Гормоны.** Инъекции беременным крысам тестостеронпропионата, эстрогенов индуцируют у женского потомства либо отсутствие желтых тел, либо воспалительную реакцию органов женской половой системы. У мужского потомства развивается атрофия семенников (Ирд, Смирнова, 1980). Пренатальный контакт мышей с диэтилстильбэстролом приводил к снижению плодовитости, развитию аномалий яйцеводов, матки и влагалища (тератогенный эффект), снижению количества яйцеклеток (гаметотоксический и гонадо-

токсический эффект) (McLachlan et al., 1982). Алкоголь у мужчин приводит к аплазии половых клеток, атрофии семявыносящих канальцев; у женщин повышается частота бесплодия, нарушения эмбрио- и фетогенеза и перинатальной смертности детей. Никотин, вводимый беременным крысам, вызывает пролонгированный эффект, снижая у потомства число сперматид и повышая число сперматоцитов с отставанием хромосом (Курило Л.Ф. с соавторами, 1983). Антибиотики также оказывают гаметотоксический эффект (Игнатьева, Курило Л.Ф., 1984; Коломиец с соавторами, 2001).

Мероприятия преконцепционной профилактики патологии репродуктивной системы. Проблема сбережения генетического ресурса страны, проблема охраны здоровья половых клеток родителей и, в первую очередь, репродуктивного поколений требует безотлагательного решения на государственном уровне. Необходимо разрабатывать и внедрять в практическую медицину, в принципы охраны труда основы преконцепционной профилактики, т.е. осуществлять: тестирование гамето- и гонадотоксического эффекта, систему сбережения, охраны половых клеток для сохранения здоровья будущих поколений (Курило Л.Ф., 2008).

### **Полиморфизм генов *GSTM1* и *GSTT1* среди работников ОАО «МАЗ»**

*Левданский О.Д.<sup>1</sup>, Маркова А.Г.<sup>2</sup>, Давыденко О.Г.<sup>1</sup>, Федорович С.В.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Институт генетики и цитологии НАН РБ*

*<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр гигиены Минздрава Республики Беларусь, Минск*

Деградация и выведение из организма всех чужеродных веществ (ксено-биотиков), включая токсические соединения и лекарственные препараты, осуществляется системой детоксикации. Ферменты системы детоксикации контролируют биотрансформацию как экзогенных ксенобиотиков, так и эндогенных метаболитов. Гены, кодирующие данные ферменты, обнаруживают высокую степень полиморфности в человеческой популяции. Особенно критичным является аллельное состояние генов системы детоксикации в случае стрессовых ситуаций, например, при работе на вредных для организма химических производствах различного профиля.

Целью данной работы является сравнительный анализ частот аллелей генов системы детоксикации ксенобиотиков у работников химически опасных производств и в контрольной популяции и выявление на его основе генотипов риска развития заболеваний, связанных с профессиональной вредностью.

Глутатион-S-трансферазы представляют собой семейство ферментов, играющих ключевую роль во второй фазе детоксикации ксенобиотиков. Эти ферменты катализируют присоединение глутатиона к электрофильному центру разнообразных химических соединений, что приводит к потере токсичности и образованию более гидрофильных продуктов, которые в дальнейшем могут быть метаболизированы и выведены из клетки.

Собран и прогенотипирован по генам *GSTM1* и *GSTT1* 121 образец ДНК работников ОАО «МАЗ». ДНК выделялась методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови. Анализ аллельного состояния генов *GSTM1* и *GSTT1* осуществлялся методом мультиплексной ПЦР со специфическими праймерами совместно с геном *CYP1A1*, который служил в качестве внутреннего контроля. Лица, гетерозиготные по мутациям в генах *GSTM1* и *GSTT1* (генотип +/0) рассматривались в одной группе с носителями нормальных генов GST в гомозиготном состоянии.

Делекция гена *GSTM1* в гомозиготном состоянии обнаружена у 59 индивидов (48,8%), гена *GSTT1* — у 40 чел. (33,1%). Нулевой генотип по двум генам был идентифицирован у 21 чел. (17,4%). Сравнение данных показателей с частотами встречаемости нулевых генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1*, полученных для выборки из 602 этнических белорусов (46,3 и 23,3% соответственно) достоверных различий не выявило ( $\chi^2=1,36$ ;  $P=0,24$ ).

Из 121 проанализированного работника 44 имеют хронические патологии органов желудочно-кишечного тракта (наиболее частые — хронический холецистит, хронический гастрит и язвенная болезнь). Среди них нулевой генотип гена *GSTM1* обнаружен у 21 индивида (47,7%), нулевой генотип гена *GSTT1* — у 11 чел. (27,3%). При сравнении с данными показателями, полученными для работников, не имеющих хронических патологий органов желудочно-кишечного тракта (49,4 и 36,4% для генов *GSTM1* и *GSTT1* соответственно) достоверных различий не выявлено ( $\chi^2=0,36$ ;  $P=0,55$ ).

Различные патологии половой системы имели 51 из 94 исследованных работников женского пола. Нулевые генотипы генов *GSTM1* и *GSTT1* обнаружены с заметно более высокой частотой, чем у женщин, не имеющих заболеваний половой системы (58,8% против 39,5% для гена *GSTM1* и 39,2% против 23,3% для гена *GSTT1*), однако данные различия из-за относительно небольшого размера выборок оказались недостоверными ( $\chi^2=2,6$ ;  $P=0,11$ ).

В дальнейшем планируется увеличение исследуемой выборки и анализ полиморфизмов других генов системы детоксикации ксенобиотиков.

### **Исследование мутагенной активности новых химических веществ для целей гигиенического регламентирования**

**Луковникова Л.В., Сидорин Г.И., Аликбаева Л.А., Меркурьева М.А.**

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Россия*

Вредное действие многочисленных загрязнителей окружающей среды может проявляться не только у ныне живущих, но и в последующих поколениях вследствие повреждения генетического аппарата клеток — молекулы ДНК. Увеличение использования химических веществ в различных отраслях промышленности, сельском хозяйстве, быту неизбежно приводит к загрязнению окружающей среды и повышению суммарной химической нагрузки на человека. Ежедневно

человек подвергается воздействию химических веществ на производстве и в быту, которые поступают в организм из воздуха, с пищей и водой.

Наибольшую опасность среди множества химических веществ представляют тяжелые металлы, стойкие органические загрязнители, пестициды, алкилирующие соединения. Не менее пристальное внимание исследователей привлекают лекарственные препараты. Интенсивное исследование влияния химических соединений на генные структуры произошло в период 60—70-х годов XX столетия после трагических событий, вызванных использованием талидомида, когда, только по официальным данным, из-за приема препарата родилось более 10 000 «ластоногих младенцев». Человечество получило наглядное доказательство опасности применения недостаточно исследованного лекарственного препарата.

Известно, что сотни химических веществ, которые повышают частоту генетических повреждений, способны вызывать мутации в половых и соматических клетках организма человека. Мутагены или вещества, вызывающие изменения в структуре ДНК, приводят к изменению генетической информации. Если мутации связаны с изменениями в половых клетках, то такие мутации могут проявиться у потомства в виде наследственных аномалий или заболеваний. Мутации в соматических клетках могут быть причиной необратимых изменений в клетках, крайним выражением которых является злокачественный рост.

Наибольшую опасность представляют наследуемые мутации, возникающие в половых клетках, в первую очередь в стволовых клетках, на стадиях митоза и мейоза. К этому типу мутаций относятся такие нарушения хромосом как реципрокные транслокации (РТ), вызывающие стерильность и наследственные заболевания; доминантные летальные мутации (ДЛМ), возникающие в половых клетках приводят к внутриутробной гибели (спонтанные аборты), временной стерильности на протяжении всего цикла сперматогенеза, включая стволовые сперматогонии. Цитогенетические исследования материала спонтанных абортов показали, что они могут быть обусловлены как хромосомными нарушениями, так и генными и доминантными летальными мутациями.

Одним из наиболее доступных методов оценки мутагенного эффекта является микроядерный тест. Микроядерный тест относится к скрининговым методам оценки мутагенного эффекта на клетках костного мозга *in vivo*, широко используется для выявления кластогенных химических соединений, которые способны вызывать структурные изменения хромосом. Микроядра можно наблюдать в клетках любой пролиферирующей ткани, однако легче всего их определять в молодых эритроцитах костного мозга.

Достоинством данного метода является то, что микроядерный тест выполняется на целостном организме и лишен очевидных недостатков, связанных с применением искусственных систем метаболической активации *in vitro*. Время проведения исследования — 36 часов.

Кроме того, исследования проводятся на мелких лабораторных животных, чаще всего на мышах или мелких китайских хомячках, что значительно удешевляет эксперимент.

**Использование простейших в качестве тест-объектов  
по изучению модифицирующего и мутагенного действия  
электромагнитных излучений различного диапазона**

**Луцевич И.Н., Горчаков Д.А., Софын В.С., Кобзева А.В.**

**ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, Россия**

Необходимость объективной оценки воздействия факторов окружающей среды на геном человека очевидна. В настоящее время широко используются приборы и оборудование, излучающие различного рода электромагнитные излучения (ЭМИ). Несмотря на значительное число научных исследований, посвященных влиянию ЭМИ на организм человека и животных, наблюдается пробел в области изучения модифицирующего и мутагенного воздействия излучений приборов бытового назначения и медицинского оборудования. С одной стороны, это обусловлено сложностью генома человека, с другой, этическими и экономическими соображениями. Но проблему можно решить, используя чистые культуры организмов, относящиеся к простейшим — туфельки-парамеции и урогенитальной трихомонады.

Простейшие являются эукариотами, т.е. имеют структурно оформленное ядро и довольно сложно организованный геном. Размер генома *Trichomonas vaginalis* — около 160 млн п.н., при этом число кодирующих белков — около 60 млн п.н., что вдвое больше чем у человека (Jane M. Cariton et al. 2007). *Paramecium caudatum* также имеет высокоорганизованный геном, обуславливающий сложную поведенческую деятельность этого организма, интенсивный метаболизм, наличие полового процесса. Разведение чистой культуры простейших относительно просто и безопасно, по сравнению с культуральными экспериментами на вирусах и бактериях.

В своих опытах мы использовали чистые культуры *Trichomonas vaginalis*, возбудителя урогенитального трихомониаза, при лечении которого часто используются ЭМИ, и *Paramecium caudatum*, являющейся неотъемлемым звеном экологических цепей естественных водоемов и индикатором степени их загрязнения. В качестве источников лазерного, СВЧ И КВЧ излучений применяли физиотерапевтические аппараты «Узор 2К», «Луч-4», «Интрамаг», широко используемые в медицинской практике, а также бытовые сотовые телефоны «Nokia» и «Samsung». Интенсивность, длина волн, а также экспозиция были различны в разных сериях опытов, но в целом соответствовали таковым при физиотерапевтических процедурах. Сотовые телефоны использовались как в разговорном, так и музыкальном режимах, что и определяло временной интервал воздействия на культуры простейших. Для исследования результатов воздействия ЭМИ на жизнедеятельность простейших использовали методы микроскопирования, биохимические методы определения уровня азота в культуральной жидкости, полимеразную цепную реакцию и ее модификации.

В результате исследований установлена выраженная реакция простейших на воздействие ЭМИ, имеющая как общие, так и специфические черты. Как

в культуре трихомонады, так и туфельки парамеции наблюдались модификационные изменения, проявляющиеся в девиантных поведенческих реакциях, а также изменением фенотипа. При этом у трихомонады атипичные формы наследовались в ряде поколений. В культуре *Paramecium caudatum* после воздействия ЭМИ всех используемых приборов наблюдалось снижение концентрации азота, что свидетельствовало об угнетении метаболизма и снижении интенсивности экспрессии генов. Молекулярно-генетические исследования показали, что воздействие ЭМИ, применяемых в экспериментах, не оказывает мутагенного действия на видоспецифические праймерные участки ДНК простейших. В то же время выявлены нарушения нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих белки табулины *Paramecium caudatum*, при длительной экспозиции КВЧ излучений.

### **Влияние профессионального облучения на генетическое здоровье персонала АЭС**

**Лягинская А.М., Петоян И.М., Осипов В.А.,  
Ермалицкий А.П., Карелина Н.М.**

*Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА  
России, Москва, Россия*

В проблеме обеспечения генетической безопасности факторов и объектов окружающей и производственной среды для здоровья человека одним из важнейших вопросов является оценка генетических последствий действия ионизирующих излучений.

Наиболее опасными последствиями облучения человека признаются повреждения генома половых клеток, ответственных за передачу наследственной информации в ряд последующих поколений потомков. В соответствии с современными представлениями (Международная комиссия по радиационной защите 2000 г.) радиационно-индуцированные повреждения генома половых клеток человека носят мультисистемный характер и проявляются у потомства мультисистемными аномалиями развития (ВПР).

Данные о последствиях воздействия ионизирующих излучений на геном половых клеток человека весьма ограничены и неоднозначны в оценках. Не выявлено увеличения частоты врожденных пороков развития у детей, родителей, подвергшихся однократному облучению в относительно высоких дозах более 1 Гр, при взрыве атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки. Вместе с тем, получены достоверные данные об увеличении частоты ВПР у детей отцов, работающих на предприятиях атомной промышленности в США, Англии, Индии и России, подвергшихся хроническому облучению в суммарных дозах 0,1 Гр, а также у детей ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС при облучении в дозах 0,1—0,25 Гр.

Целью настоящей работы была оценка возможных генетических эффектов облучения персонала основных цехов АЭС.

Исследовали частоту и структуру общей заболеваемости детей первого года жизни персонала основных цехов Калининской и Смоленской АЭС, частоту и структуру ВПР у детей при рождении. Необходимые сведения получали путем выкопировки данных из первичных медицинских карт развития ребенка за период 1992—2006 гг. Группой сравнения являлись дети г.Удомля и г.Десногорска, расположенные в районе размещения Калининской и Смоленской АЭС. Всего обследовано 705 детей персонала и 627 детей из населения городов.

В процессе штатной работы АЭС облучение персонала регламентируется нормами Радиационной безопасности НРБ. До 2000 г. пределом дозы облучения персонала была доза 50 мЗв в год в среднем, с 2000 г. — 20 мЗв в год в среднем.

Не выявлено статистически значимых различий в частоте неонатальной смерти ( $12,6 \pm 4$  и  $11,9 \pm 3$  на 1000), общей заболеваемости ( $2990 \pm 172$  и  $2503 \pm 173$ ) и заболеваемости новообразованиями ( $31,2 \pm 6,5$  и  $23,9 \pm 6,1$  на 1000 соответственно). Эти показатели у детей персонала АЭС и детей городской популяции не превышают среднестатистических показателей по РФ в целом. В то же время показатели частоты ВПР у детей персонала достоверно выше, чем у детей группы сравнения ( $69,5 \pm 9,6$  и  $46,3 \pm 8,4$  на 1000 соответственно) и превышают показатель, принятый НКДАР за допустимый спонтанный уровень при расчете радиационного риска (60 на 1000). Структура ВПР у детей персонала аналогична структуре ВПР у детей из населения. В структуре ВПР как у детей персонала, так и у детей жителей г.Удомля и г.Десногорск преобладают пороки костной системы (в основном за счет дисплазии тазобедренных суставов) и врожденные пороки сердца. Исследования динамики изменений частоты ВПР в зависимости от года рождения ребенка в период с 1992 по 2006 гг. позволили выявить снижение частоты ВПР в период 2000—2006 гг., по сравнению с периодом 1992—2000 гг., с 72,3 на 1000 до 66,8 на 1000. Снижение этого показателя совпадает с переходом персонала на новые уровни доз профессионального облучения с 50 до 20 мЗв/год в соответствии с НРБ-99/2009.

**Оценка частоты микроядер в эпителиоцитах  
слизистой оболочки полости рта у дошкольников в районах  
с различной интенсивностью загрязнения окружающей среды**

*Маймолов В.Г., Ромашов П.Г., Чернякина Т.С.,  
Иванова В.Ф., Китаева Л.В.*

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Россия*

Существенным моментом цитогенетических исследований в популяционном варианте является выявление лиц, отличающихся нестабильностью генома при воздействии определенных факторов окружающей среды.

Целью исследования было изучение генетического состояния соматических клеток у детей дошкольного возраста г.Санкт-Петербурга, проживающих в районах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха и почвы.

Для изучения возможных генетических нарушений в соматических клетках проводили исследование соскобов слизистой оболочки полости рта у детей дошкольного возраста методом учета микроядер (МЯ) в эпителиоцитах (Дышева Н.М., 1992). Соскобы слизистой оболочки полости рта были взяты у 170 детей 5—6 лет (89 мальчиков и 81 девочка). Анализировали не менее 2000 клеток от каждого индивидуума. Пригодными для анализа считали клетки без видимых повреждений и деформации ядерной мембранны. К МЯ относили округлые, овальные либо имеющие форму полумесяца образования с ровными краями. Окраска МЯ соответствовала окраске основного ядра. Размер МЯ составлял 1/5—1/20 диаметра ядра клетки. Для сравнения частоты встречаемости эпителиоцитов с микроядрами использовали критерий Стьюдента с предварительным преобразованием Фримана—Тьюки по каждому индивидууму для стабилизации дисперсии.

Проведенный математический анализ результатов цитогенетического обследования детей четырех детских дошкольных учреждений не выявил достоверных различий между здоровыми и больными детьми, кроме одного района, где наблюдались значительные различия между больными и здоровыми мальчиками соответственно ( $p<0,01$ ). В связи с этим полученные результаты проанализированы в зависимости от экологических условий, в которых расположены детские учреждения.

Комплексный показатель загрязнения приземных слоев атмосферы в первом районе наблюдения превышает таковой во втором и третьем районах в 2 раза, а в четвертом — в 7,5 раза. Интегральный показатель загрязнения почвы тяжелыми металлами в первом районе в 29,3 раза, во втором — в 16,5 раза и в третьем — в 12 раз больше, чем в четвертом. Четвертый район оценен как условно чистый в экологическом отношении и принят как контрольный.

У детей условно чистого района средняя частота встречаемости эпителиоцитов с микроядрами составляла у мальчиков  $0,4\pm0,13\%$ , у девочек —  $0,36\pm0,14\%$  (индивидуальные колебания 0,1 на 1000 клеток).

По сравнению с контрольным районом, в первом и втором районах с различной загрязненностью воздуха и почвы выявлено достоверное повышение числа эпителиоцитов с микроядрами в слизистой оболочке рта у девочек соответственно  $0,92\pm0,16\%$  ( $p<0,001$ ) и  $0,63\pm0,14\%$  ( $p<0,05$ ). У мальчиков в первом районе с наиболее высоким уровнем загрязнения также наблюдается повышение числа клеток с микроядрами на уровне достоверности  $0,68\pm0,18\%$  ( $t=1,91$ ;  $p<0,05$ ).

Таким образом, цитогенетическое обследование показало, что исследуемые районы характеризуются неблагоприятным действием экологических факторов на организм детей дошкольного возраста, так как у них наблюдается генетические нарушения в соматических клетках в виде увеличения числа эпителиоцитов, содержащих микроядра. Возможно, это связано с высоким содержанием в почве выше указанных районов тяжелых металлов. Данные литературы свидетельствуют о том, что ионы тяжелых металлов влияют на структурную организацию хромосом, индуцируют точковые мутации и повышают частоту структурных повреждений хромосом.

**Оценка частоты микроядер в эпителиоцитах  
слизистой оболочки полости рта у школьников в районах  
с различной интенсивностью загрязнения окружающей среды**

**Маймулов В.Г., Якубова И.Ш., Суворова А.В.,  
Блинова Л.Т., Иванова В.Ф., Китаева Л.В.**

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия  
им. И.И. Мечникова, Россия*

Одним из критериев адаптационной возможности организма является мутагенная чувствительность генетического аппарата клеток к мутагенному действию эндогенных и экзогенных факторов и способность его к репарации после повреждения.

Целью исследования было изучение генетического состояния соматических клеток подростков г.Санкт-Петербурга, проживающих в районах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха и почвы.

Для изучения возможных генетических нарушений в соматических клетках проводили исследование соскобов слизистой оболочки полости рта у подростков 15–16 лет методом учета микроядер (МЯ) в эпителиоцитах (Дышева Н.М., 1992). Соскобы слизистой оболочки полости рта были взяты у 91 школьника (39 мальчиков и 52 девочки).

Анализировали не менее 2000 клеток от каждого индивидуума. Пригодными для анализа считали клетки без видимых повреждений и деформации ядерной мембранны. К МЯ относили округлые, овальные либо имеющие форму полумесяца образования с ровными краями. Окраска МЯ соответствовала окраске основного ядра. Размер МЯ составлял 1/5–1/20 диаметра ядра клетки. Для сравнения частоты встречаемости эпителиоцитов с микроядрами использовали критерий Стьюдента с предварительным преобразованием Фридмана–Тьюки по каждому индивидууму для стабилизации дисперсии.

Для исследования выбраны три района города по показателям суммарного загрязнения атмосферного воздуха. В I районе степень загрязнения атмосферного воздуха оценена как очень сильная ( $P = 32,5$  условных единиц), во II районе — сильная ( $P = 18,4$  условные единицы). Установлено, что 70% аэрозольного компонента взвешенных веществ, загрязняющих атмосферу, составляет комплекс химических соединений 1 класса опасности — тяжелых металлов, содержащихся в почвенном покрове. Комплексный показатель загрязнения атмосферы в III районе составлял 3,96, границы колебаний от 2,9 до 5,3, что позволило считать уровень загрязнения незначительным.

Степень загрязнения почвы по суммарному показателю в I и во II районах — опасная (соответственно 85 и 104 условные единицы), причем во II районе 94% занимают тяжелые металлы — загрязнение свинцом, кадмием и цинком. В III районе суммарный показатель составил 13,2 условных единиц (границы колебаний от 8,3 до 18,1), что позволяет отнести почву к категории «чистая».

Обследование генетического статуса детей школьного возраста (15—16 лет) показало, что у них в экологически чистом районе частота клеток с микроядрами составила у мальчиков  $0,67 \pm 0,19\%$ , у девочек —  $0,65 \pm 0,14\%$ .

Не обнаружено существенных различий количественного содержания эпителиоцитов с микроядрами и у школьников из районов с неблагоприятной экологической обстановкой: число клеток с микроядрами у мальчиков в районе I составило  $0,76 \pm 0,15\%$ , а в районе II —  $0,55 \pm 0,17\%$ , у девочек в районе I —  $0,73 \pm 0,13\%$ , а в районе II —  $0,64 \pm 0,12\%$  ( $P > 0,05$ ).

Ранее проведенное нами цитогенетическое обследование практически здоровых людей без учета влияния экологических факторов (средний возраст 18 и 45,7 года) выявило, что средняя частота эпителиоцитов с МЯ составила у них 0,63 и 0,64% соответственно, т.е. практически не отличалась от таковой у школьников 15—16-летнего возраста, что позволяет на данном этапе популяционных исследований предположить, что уровень цитогенетических нарушений по частоте МЯ в клетках букального эпителия у взрослого населения (15,5—45,7 года) г.Санкт-Петербурга при реальных антропогенных нагрузках составляет в среднем 0,65%.

### **Инновационные технологии водоподготовки и барьерная роль бытовых фильтров для безопасного водопользования населения**

*Малышев В.В.*

*ФГУН Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера  
Роспотребнадзора, Россия*

Проблема качества потребляемой питьевой воды и здоровье населения — взаимосвязанные понятия. На разных территориях Российской Федерации качество воды существенно различается. В источниках воды имеются загрязнения как природного, так и техногенного характера. Наибольшую опасность в России представляют загрязнение воды тяжелыми металлами, хлорорганическими соединениями и микробная контаминация.

В силу разных объективных причин, каждый второй житель России вынужден использовать для питьевых целей воду ненадлежащего качества, не соответствующую по ряду показателей санитарно-гигиеническим требованиям. Капитальные вложения в модернизацию водопроводно-канализационного хозяйства явно недостаточны. Основная причина низкого качества воды, поступающей из источников централизованного водоснабжения, заключается в изношенности коммуникаций и оборудования и устаревших методах очистки.

Например, в Республике Саха (Якутия) 70% населения продолжает жить в условиях децентрализованного водоснабжения, практически потребляя необработанную воду из рек и озер, которая забирается непосредственно с водоемов автоловозным транспортом, что связано с риском заболеваний. Однако и в более развитой, с точки водоподготовки и водоотведения, евро-

пейской части России возможны и аварийные ситуации, когда происходит загрязнение питьевой воды канализационными стоками (Нижний Новгород, 2005 г.). Как выставить необходимый барьер и не допустить заболеваемости населения, связанной с загрязнением воды?

Перечень экологических инновационных технологий водоподготовки в современных условиях необычайно велик: мембранные технологии, использование осмоса, модульных конструкций из адсорбирующих загрузок, применение новейших коагулянтов (титановый коагулянт) и флокулянтов. Особое место занимает реагент Дезавид — флокулянт и дезинфектант пролонгированного действия.

Для населения надежным барьером от потребления некачественной воды могут стать бытовые фильтры. Диапазон возможностей очистки воды с их помощью крайне большой, однако, до настоящего времени открываются все новые возможности материалов, используемые в фильтрах.

Нами проведены исследования фильтрующего материала Арагон — мицропористого ионообменного полимера, используемого в бытовых фильтрах разных марок, на бактериальных и вирусных моделях. Арагон позволяет комплексно удалять из воды широкий спектр вредных примесей: соли жесткости, железо, марганец, тяжелые металлы, хлор, механические частицы и органические соединения. Исследование проводилось на Арагоне пяти модификаций — Арагон М (для мягкой воды), Арагон Ж (для жесткой воды), Арагон 2 (Арагон + ионообменная смола), Арагон 3 (Арагон + карбон-блок), Арагон Био (удаление из воды вредных примесей, бактерий и вирусов).

При изучении степени очистки воды от колiformных бактерий (кишечной палочки) картриджами Арагон использовался модельный тест — живая культура штамма *E.Coli* M17-NR. Этот штамм непатогенный (культура *E.Coli* M17 входит в состав лечебного препарата «Колибактерин»), имеет два маркера по хромосомным генам устойчивости к налидиксовой кислоте и рифамицину. Указанные гены устойчивости не передаются сопутствующей микрофлоре. Их наличие обеспечивает прямое обнаружение, идентификацию и количественный учет *E.Coli* M17-NR в чистой культуре на питательной среде Эндо, содержащей указанные антибиотики, и полное отсутствие постоянной микрофлоры. Штамм *E.Coli* M17-NR предназначен для санитарно-бактериологических исследований, защищен авторским свидетельством (№1080480, автор — Сиволодский Е.П.).

Установлена после экспозиции в течение месяца высокая барьерная функция картриджа Арагон. При микробной нагрузке воды кишечной палочкой (ситуация аварийной контаминации водопроводной воды канализационными стоками) кишечной палочкой (*E.coli* M-17-NR) —  $9,5 \times 10^6$  КОЕ/мл картриджи бактерицидные к фильтру-кувшину «Грифон» снижают исходную концентрацию кишечной палочки в воде до 100 000—1 000 000 раз: после фильтрации через интактный картридж, картридж после 50 л воды, картридж после 200 л воды, составляют соответственно 10 КОЕ/мл; 60 КОЕ/мл; 10 КОЕ/мл. Картриджи, используемые после предварительной фильтрации 200 л воды, оказывают антибактериальное действие не хуже, чем интактный картридж.

При апробации картриджей Арагон на вирусных моделях получен устойчивый вирулицидный эффект, что можно объяснить электростатикой полимера и наличием разнонаправленного Z-потенциала Арагона и вирусных частиц.

Таким образом, подходы к использованию бытовых фильтров для недопущения заражения населения через воду полностью подтверждены исследованиями картриджей Арагон разной модификации при бактериальной и вирусной контаминации воды.

### **Экспериментальная оценка мутагенной активности среды аквапарка**

**Малышева А.Г.<sup>1</sup>, Луцевич И.Н.<sup>2</sup>, Кубланов Е.Е.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина» МЗиСР РФ, Москва

<sup>2</sup> ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, Саратов, Россия

К настоящему времени одним из наиболее распространенных способов обеззараживания воды продолжает оставаться хлорирование, несмотря на существенный в гигиеническом отношении недостаток — образование токсичных и опасных для здоровья человека галогенсодержащих соединений, которых ряд проявляет мутагенные и канцерогенные свойства. Для дезинфекции воды в аквапарках используют различные хлорсодержащие агенты, в нашем случае — гипосульфит кальция. Идентификация химического состава воды в аквапарке продемонстрировала опасность присутствия токсичных органических веществ и продуктов трансформации. Качественно-количественный состав воды аквапарка оказался существенно разнообразнее и выше состава хлорированной воды.

Так, в воде бассейна обнаружено более 50 веществ. Среди них выявлены предельные, циклические и ароматические углеводороды и их кислород-, галоген-, азот- и серосодержащие производные. До 50% суммарного содержания идентифицированных веществ составили кислородсодержащие вещества, представленные альдегидами, кетонами, карбоновыми кислотами, эфирами, фенолами, фурановыми соединениями. Обнаружено присутствие свыше 10 галогенсодержащих органических веществ, составивших более 40% суммарного содержания идентифицированных веществ. Среди них в значительных концентрациях выявлены хлороформ, бромдихлорметан, дихлорметан, дихлорацетонитрил, четыреххлористый углерод, хлорметилбензэтаноламин, ди- и трихлорацетамиды, дихлортрифторметан, трихлордифторэтан. При этом хлороформ, бромдихлорметан, четыреххлористый углерод, дихлорметан присутствовали в концентрациях, превышающих типичные для хлорированной питьевой воды. Обнаружены соединения, для которых не установлены гигиенические нормативы, хотя они принадлежали к группе высокотоксичных веществ. Летучие хлорсодержащие соединения также идентифицированы в воздушной среде аквапарка.

С целью выявления мутагенного эффекта при кожно-резорбтивном, ингаляционном и пероральном (заглатывание воды) поступлении токсичных веществ в эксперименте на белых беспородных крысах массой ~100 г проведено моделирование водной и воздушной сред аквапарка в агрегированных условиях (МУ №2377-81 по изучению кожно-резорбтивного действия химических соединений при гигиеническом регламентировании их содержания в воде). Анализировали хромосомные aberrации на стадии метафазы в клетках костного мозга крыс (Ford, Wollam, 1963).

Эксперимент выполнен на 36 животных, разделенных на 3 группы, по 12 особей в каждой. Первая и вторая экспериментальные группы — с шерстным покровом и стриженые животные — получали сеансы «купания» ежедневно по 2 часа в течение 30 дней в модельных агрегированных условиях среды аквапарка, третья группа — контрольная — в обычной дехлорированной водопроводной воде. Условия содержания крыс были стандартными.

От каждой крысы просматривали по 100 метафазных пластинок. Критерием генетической опасности влияния токсичных веществ являлась частота хромосомных aberrаций (одиночные и парные фрагменты, хроматидные и хромосомные обмены). Повреждения хромосом в клетках костного мозга крыс, подвергшихся воздействию изомеров и продуктов их хлорирования, в основном были представлены aberrациями хроматидного типа с преимущественной локализацией разрывов в терминальных участках. Установлено, что число хромосомных нарушений особенно велико у стриженых животных второй группы ( $2,9 \pm 0,37\%$ ,  $p < 0,02$ ). Достоверное увеличение хромосомных aberrаций наблюдалось также у крыс в первой группе ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, изучение водной и воздушных сред аквапарка показало, что они отличаются токсичностью и способностью альтерировать хромосомный аппарат клетки.

**Состояние общей иммунореактивности  
подростков, проживающих в районах  
с различными уровнем мутагенного воздействия**

*Маславиева Л.Б., Бударина Л.А., Ефимова Н.В.*

*Ангарский филиал ВСНЦ СО РАМН — НИИ медицины труда  
и экологии человека, Ангарск, Россия*

Население центров нефтехимической промышленности подвергается ингаляционному воздействию загрязнителей, обладающих как общетоксическим и раздражающим, так и специфическим (канцерогенным, мутагенным и др.) действием. Генетически обусловленное изменение интенсивности синтеза противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-10 (IL-10), может стать причиной повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям и, как следствие, снижения иммунной защиты при перманентном негативном внешнем воздействии.

*Цель работы* — изучить частоту полиморфных вариантов гена IL-10 и состояние общей иммунореактивности подростков в зависимости от уровня ингаляционного воздействия веществ, обладающих мутагенным эффектом.

Исследования проведены в промышленном центре с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, связанным с деятельностью 50 предприятий нефтеперерабатывающей, нефтехимической, химической, строительной промышленности, теплоэнергетики. Обследованы две группы школьников 13—17 лет. Основную группу составили лица, проживающие на границе санитарно-защитной зоны (100 чел.), контрольную — жители удаленного от промплощадки «спального» района (108 подростков). Методом ПЦР проведено изучение полиморфных локусов гена IL-10 — 592 С/A и 1082 G/A с визуализацией результатов амплификации на горизонтальном электрофорезе. Общий реактивный потенциал организма оценивали по интегральным коэффициентам: клеточно-фагоцитарной защиты (КФЗ) и специфическому иммунному лимфоцитарному потенциалу (СИЛМП). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона.

В атмосферный воздух города поступает более 150 ингредиентов, из которых мутагенным эффектом обладают формальдегид, толуол, этанол и др. Постоянный мониторинг ведется за содержанием только 12 веществ. В районе, расположенном вблизи промплощадки, отмечались разовые концентрации формальдегида, превышающие ПДКмр более чем в 10 раз, среднегодовые — до 6 ПДКсс. Рассчитаны коэффициенты мутагенной опасности для населения, которые составили 0,0 (контрольная группа) и 1,3 (основная). Индекс опасности веществ с раздражающим и сенсибилизирующим действием, направленным на органы дыхания, составил 8,5 и 5,2 соответственно.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера — 592 С/A гена IL-10 выявил достоверное снижение частоты встречаемости дикого генотипа СС ( $\chi^2=0,01$ ) у подростков из экологически неблагополучного района (42,7%), в группе сравнения — 60%. Доля индивидов с генотипом AA в группе сравнения была статистически значимо выше, чем в контроле (21,3 и 7,2% соответственно,  $\chi^2=0,003$ ). Различий в распределении частот генотипов маркера 1082 G/A гена IL-10 между обследованными группами выявлено не было.

Выявлено, что КФЗ у школьников из экологически более загрязненного района достоверно выше (0,57; 0,49—0,63;  $p=0,047$ ), чем у подростков из более чистого района (0,53; 0,49—0,59), что может свидетельствовать о повышенной активности процессов фагоцитоза в ответ на перманентное негативное воздействие внешних факторов. При этом СИЛМП у группы сравнения был снижен ( $p=0,004$ ), по сравнению с контролем (0,5; 0,43—0,55), и составил 0,46; 0,37—0,51, из чего следует, что у данных школьников возможно снижение адекватного ответа иммунной системы вследствие сенсибилизации от воздействия неблагоприятных факторов.

Таким образом, у школьников, проживающих в зоне воздействия выбросов промышленного предприятия, наблюдается снижение частоты встречаемости дикого генотипа IL-10, сопровождающееся угнетением общей иммунореактивности организма.

**Изучение роли полиморфизма  
генов биотрансформации ксенобиотиков  
в индивидуальной чувствительности человека к токсикантам  
производственной среды на предприятиях теплоэнергетики**

**Минина В.И., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Остапцева А.В.,  
Попова О.С., Шаталина И.В., Акинчина Л.В.**

**Учреждение РАН Институт экологии человека СО РАН (ИЭЧ СО РАН),  
Кемерово, Россия**

Вклад генетического полиморфизма в формирование индивидуальной чувствительности генома человека к действию мутагенных факторов окружающей и производственной среды активно изучается во всем мире и концентрируется, преимущественно, в отношении изучения роли генов, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков, репарации ДНК, контроля клеточного цикла. Особый интерес представляет изучение влияния данных полиморфизмов на показатели нестабильности генома субъектов, занятых в условиях предприятий теплоэнергетики. Рабочие теплоэлектростанций подвергаются воздействию целого комплекса негативных физических (шум, вибрация) и химических факторов (угольная пыль, пыль цемента, ПАУ, оксиды азота и серы, едкий натр, серная кислота, сернистый ангидрид, аммиак и др.), что приводит к накоплению хромосомных aberrаций в клетках крови (Савченко Я.А. и др., 2009).

Целью данного исследования было изучение вклада полиморфизма генов I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTT1*, *GSTM1*) в формирование хромосомных aberrаций (ХА) у рабочих теплоэнергетического комплекса (ТЭК).

Обследовано 429 работников ТЭК г.Кемерово. В это число вошли 288 рабочих основных производственных цехов со стажем работы во вредных условиях труда  $14,7 \pm 0,5$  года (средний возраст —  $41,9 \pm 0,5$  года) и 141 чел. группы сравнения, не занятых на основном производстве (работники завоудования и Центра здоровья «Энергетик») со стажем работы  $14,8 \pm 0,7$  года (средний возраст составил  $43,9 \pm 0,7$  года).

В результате проведенного анализа было установлено статистически значимое отличие по частоте хромосомных нарушений между группой рабочих ( $3,89 \pm 0,15\%$ ) и группой сравнения  $2,06 \pm 0,17\%$  ( $U_{M-W} = 11298,00$ ;  $p < 0,001$ ). Установлено, что большую частоту aberrантных метафаз имели рабочие:

- с мутантным гомозиготным генотипом *C/C* гена *CYP1A1* ( $4,88 \pm 0,31\%$ ), по сравнению с генотипом *C/T* *CYP1A1* ( $4,07 \pm 0,35\%$ ;  $U_{M-W} = 320,00$ ;  $p = 0,029$ ) и генотипом *T/T* гена *CYP1A1* ( $3,79 \pm 0,34\%$ ;  $U_{M-W} = 222,00$ ;  $p = 0,019$ );
- с генотипом *GSTM1* «0/0» ( $4,33 \pm 0,29\%$ ) по сравнению с генотипом *GSTM1* «+» ( $3,49 \pm 0,19\%$ ;  $U_{M-W} = 5394,50$ ;  $p = 0,036$ );

- с генотипом *GSTT1* «0/0» ( $4,66 \pm 0,34\%$ ) по сравнению с генотипом *GSTT1* «+» ( $3,46 \pm 0,16\%$ ;  $U_{M-W} = 6156,00$ ;  $p = 0,005$ ).

В группе сравнения на частоту ХА влияние оказывал лишь генотип *GSTM1*. У доноров с *GSTM1* «+» частота ХА —  $1,76 \pm 0,21\%$ , а с генотипом *GSTM1* «0/0» —  $2,57 \pm 0,30\%$  ( $p < 0,05$ ). Генотип *CYP1A2\*1F* не модифицировал частоту ХА как в группе рабочих, так и в группе сравнения.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значимом вкладе полиморфизма генов *CYP1A1*, *GSTM1* и *GSTT1* в формирование ХА, индуцированных воздействием неблагоприятных факторов условий труда на тепловых электростанциях.

### **Современная технология оценки мутагенной активности химических соединений с алкилирующей способностью**

**Некорошев А.С., Маймолов В.Г., Захаров А.П.**

*Санкт-Петербургская медицинская академия им. И.И. Мечникова, Россия*

Особо опасные токсиканты производственной среды могут вызывать такие отдаленные последствия, как мутагенный эффект в половых клетках, так как большинство из них (азиридин, азетидин, 2,2'-дихлорэтилсульфид, зарин, зоман, фосген и др.) алкилируют молекулы ДНК. Поэтому на ранней стадии гигиенического нормирования важно определить алкилирующую способность вредного вещества в воздушной среде.

Из всех подходов оценки мутагенной активности наиболее перспективным с профилактической точки зрения является определение реакционной способности химических соединений по отношению к уязвимым фрагментам генов. Нами разработан экспресс-метод оценки реакционной способности многокомпонентной полифазной смеси токсикантов в различных средах, основанный на определении донорно-акцепторной способности потенциальных мутагенов к взаимодействию с наиболее реакционноспособным фрагментом ДНК, в качестве модели которого выбран азин (Маймолов В.Г., Захаров А.П. и др., Пат. 2241219 РФ, 2003).

Хроматографический параметр токсичности азина в системе гексан — бензол (ХПТ) отражает суммарную энергию межмолекулярных взаимодействий токсиканта с предполагаемым мутагенным эффектом и равен 0,93, при этом при алкилировании азина образуется метаболит с ХПТ, равным 1,47, энергия межчастичного взаимодействия которого выше модельного соединения в 4 раза.

Нами синтезированы азиридин и его производные, которые могут образовываться при совместном поступлении ингаляционным путем в присутствии фосгена и его эфиров и определены ХПТ. Так, для ацетилазирина он равен 1,2; метил-1-азиридиноата — 1,284, что свидетельствует о недостаточной алкилирующей способности N-производных азиридина, несмотря на напряженность трехчленного кольца незамещенного амина с частично ароматическим характе-

ром, способного к алкилированию за счет раскрытия цикла. Это связано со стабилизацией молекул замещенных азиридинов вследствие сопряжения или образованием более сильного нуклеофильного центра карбонильной группы. Несмотря на большую стабильность четырехчленного цикла, азетидин также обладает мутагенным действием за счет процесса алкилирования ДНК. Нами исследован N-нитрозоазетидин, поскольку многие нитрозоамины обладают мутагенной активностью, для которого ХПТ равен 1,437 и приближается к опорному значению выбранной нами модели. В организме механизм токсичного действия нитрозоаминов запускается при восстановлении субстрата ФАДН или НАДН до замещенного моно- или дигидразинового производного, при этом образуется несколько метаболитов с окислительно-восстановительной двойственностью.

Известно, что воздействие особо опасных веществ увеличивает частоту доминантных летальных мутаций, возникающих в мужских половых клетках, повреждений хромосом, локусных мутаций не только у экспериментальных животных. Так, по данным анкетирования работников НИИ, которые разрабатывают средства измерений и контактируют с вредными веществами ингаляционным и перкутанным путем, на 250 работающих с особо опасными химическими соединениями и их смесями отмечен у потомства один случай хромосомной аномалии типа синдрома Кляйнфелтера с кариотипом 46,XY/47,XXY.

Таким образом, в работе предложен перспективный подход для экспресс-гигиенического исследования мутагенной опасности многокомпонентной полифазной смеси малоизученных веществ и продуктов их трансформации в производственной среде обитания, который позволяет обоснованно оценить возможность появления мутационного процесса в организме работников, индуцированного этими химическими факторами.

### **Органная специфичность генотоксического действия циклофосфана и диоксицидина**

*Орджоникидзе К.Г.<sup>1</sup>, Занадворова А.М.<sup>1</sup>, Абилев С.К.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup> Учреждение РАН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН,  
Москва, Россия*

*<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
Москва, Россия*

Мутагенность является одним важных прогностических признаков канцерогенной активности химических соединений. Важное значение для прогноза канцерогенных свойств имеют результаты изучения генотоксичности химических веществ в различных органах млекопитающих.

В работе изучена органная специфичность ДНК-повреждающего действия на мышей антибактериального препарата диоксицидина и противоопухолевого препарата циклофосфамида методом щелочного гель-электрофореза.

Эксперимент проводили на самцах мышей линии BALB/c в возрасте 3–4 мес. средней массой 25 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария. Препараты вводили однократно внутрибрюшинно. Циклофосфамид в дозе 50 мг/кг (приготовлен *ex tempore*), диоксидин в дозе 200 мг/кг (аптечный раствор для инъекций). Контрольной группе вводили воду для инъекций. В каждой группе было по 5 мышей. Полученные результаты представлены в таблице.

*Таблица*

Орган	% ДНК в хвосте кометы		
	Циклофосфамид	Диоксидин	Контроль
Печень	10,5±0,33	9,87±0,35	6,13±0,31
Легкие	17,8±0,37	9,37±0,32	6,4±0,32
Мозг	14,0±0,44	9,52±0,44	10,09±0,4
Селезенка	11,3±0,43	10,3±0,42	7,38±0,31

Примечание. Показатель «% ДНК в хвосте кометы» отражает количество низкомолекулярной ДНК в виде однонитевых фрагментов, образовавшихся в результате разрывов и реализации щелочелабильных участков ДНК и мигрировавших в сторону анода при электрофорезе. Достоверность различий определялась по критерию Манна–Уитни с помощью приложения Win Stat для Excel

Диоксидин не вызывал повреждений в клетках мозга и проявил одинаковую ДНК-повреждающую активность в клетках всех других органов: печени, легких и селезенки. Циклофосфан проявил более высокий уровень ДНК-повреждающего действия, чем диоксидин, и был активен во всех органах, включая мозг. При этом наибольшую активность проявил в клетках легких. Способность циклофосфана вызывать повреждения ДНК в клетках головного мозга млекопитающих нами показана впервые. По-видимому, активные метаболиты циклофосфана легко проходят через гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, с помощью гель-электрофореза показана способность антибактериального средства диоксидина и противоопухолевого препарата циклофосфана индуцировать повреждения ДНК в различных органах мышей.

### **Возможность использования мелатонина для профилактики кластогенных эффектов факторов окружающей и производственной среды**

**Пикалова Л.В., Легеза В.И., Иванов М.Б., Петленко С.В., Богданова Е.Г.**

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия*

Повреждение хромосомного аппарата соматических клеток под действием факторов окружающей и производственной среды играет существенную роль в развитии профессиональной патологии. В связи с этим одной из актуальных проблем современной экспериментальной и клинической медицины является поиск средств профилактики кластогенных эффектов и сни-

жения пагубного действия мутагенов окружающей и производственной среды. Одним из таких препаратов может стать мелатонин.

Мелатонин — координатор биологических ритмов, активно участвует во многих адаптационных процессах, способен обеспечивать защиту организма от неблагоприятных воздействий. В ряде работ показано, что мелатонин оказывает генопротективный эффект при действии факторов радиационной и химической природы. Однако точные механизмы защитного действия мелатонина не изучены. В связи с этим целью исследования была попытка раскрытия возможных механизмов генопротективного действия мелатонина путем изучения его влияния на митогенно-миграционную и пролиферативную активность лейкоцитов периферической крови человека *in vitro*.

В исследовании использовали образцы периферической крови 20 добровольцев. Постановку реакции торможения миграции лейкоцитов и бластной трансформации изолированной культуры лимфоцитов осуществляли по стандартным методикам. Дилюцию мелатонина проводили с использованием стандартного реагента «Твин-80» и изотонического раствора NaCl. В образцы исследуемой крови раствор мелатонина добавляли в концентрациях 1 мкг/мл, 1 нг/мл, 0,1 нг/мл, 0,01 нг/мл. В качестве контроля использовали 0,9%-ный раствор NaCl и «Твин-80» в концентрации 1 мкг/мл.

В результате исследования установлено, что мелатонин способствует статистически значимому ( $p \leq 0,05$ ) увеличению зоны миграции лейкоцитов по сравнению с контролем. Наиболее выраженная митогенно-миграционная активность лейкоцитов ( $132 \pm 2,6\%$ ) наблюдалась при использовании в реакционной среде мелатонина в концентрации 1 нг/мл. С уменьшением концентрации мелатонина с 1 мкг/мл до 1 нг/мл митогенно-миграционная способность лейкоцитов возрасла. Дальнейшее снижение содержания препарата в реакционной среде до 0,1—0,01 нг/мл приводило к уменьшению индекса миграции по сравнению с другими группами сравнения.

Вызываемое мелатонином повышение митогенно-миграционной активности лейкоцитов следует рассматривать как прогностически благоприятный признак, который может свидетельствовать о повышении устойчивости иммунной системы к воздействию неблагоприятных факторов различной природы, а также об отсутствии сенсибилизации лейкоцитов к препарату.

При оценке реакции бластной трансформации изолированной культуры лимфоцитов установлено, что во всех исследованных концентрациях мелатонин в равной степени снижал уровень пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток. Мелатонин в концентрации 1 мкг/мл обладал наиболее более выраженным угнетающим действием на пролиферацию клеток. Препарат в концентрации 0,1 нг/мл несколько повышал пролиферацию клеток по сравнению с другими экспериментальными группами.

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что мелатонин способен замедлять пролиферативную и повышать функциональную активность лейкоцитов. Выявленные свойства мелатонина могут играть существенную роль в механизмах его цитопротективного действия, в том числе при неблагоприятных воздействиях экзогенного происхождения.

**Оценка влияния загрязнения городского воздуха  
на здоровье населения  
с позиций биологического механизма демографического кризиса**

**Пинигин М.А., Забродова Н.Н.**

*ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина» МЗиСР ПФ, Москва, Россия  
Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия*

В настоящем сообщении рассматриваются результаты оценки влияния атмосферных загрязнений на здоровье населения трех городов Курской области на фоне влияния других факторов качества жизни (бытовых, экономических, социальных, включая медицинское обеспечение, и др.) с позиций биологических механизмов демографического кризиса в нашей стране, которые исследованы академиком РАМН Б.Т. Величковским (2008). В условиях рыночных отношений реальная покупательная способность населения, определяет уровни его смертности и ожидаемой средней продолжительности жизни, механизм формирования которых — биологический: физиологический и генетический. Первый обуславливает формирование эффективной трудовой мотивации, а при ее утрате — развитие социального стресса и наступление срыва динамического стереотипа высшей нервной деятельности с появлением типичных для него суицидальных настроений. Болезни, обусловленные нарушением динамического стереотипа, чаще всего не психического характера, что можно было бы ожидать, а инфаркты, инсульты (болезни системы кровообращения), злокачественные опухоли и диабет, которые тесно связаны с повышенной продукцией свободных радикалов, определяющих, по мнению академика В.П. Скулачева, биохимический механизм «феноптоза» — смерть организма (по аналогии с запрограммированной смертью клетки — апоптоза). Биологический смысл «феноптоза» заключается в сохранении и защите вида от последствий мутаций, чреватых опасностью появления особей с резко отличающимся геномом.

По мнению Б.Т. Величковского, при ухудшении условий жизни населения возможность появления подобных мутаций обусловлена увеличением окислительного обмена до уровня, обеспечивающего жизнедеятельность организма в изменившихся условиях с возможностью окислительного повреждения ДНК и развития «феноптоза». Генетический механизм обуславливает характерную для российской популяции избыточную гетерозиготность генома и связанное с этой особенностью повышение уровня основного обмена организма.

Биологический механизм демографического кризиса в России может способствовать пониманию возможной противоречивой оценки влияния загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения, когда эта оценка осуществляется по демографическим показателям и показателям заболеваемости населения. Уже неоднократно отмечалось, что в городах со значительным загрязнением воздуха (нередко монопромышленные города) смертность населения оказывается меньше таковой в городах с относительно чи-

стым воздухом, хотя ныне хорошо известно, что многие загрязняющие городской воздух вещества повышают смертность населения. Например, в отношении мелкодисперсных частиц (PM10) имеются количественные оценки увеличения общей смертности населения.

С позиций биологического механизма демографического кризиса рассматриваются результаты изучения влияния загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения трех городов: Курска (407 000 жителей) — административного центра субъекта Федерации — Курской области, Железногорска (96 000 жителей) — монопромышленного горнорудного центра и Льгова (22 000 жителей) — типичного представителя малых городов. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения оценивали по демографическим показателям и показателям заболеваемости с учетом воздействия многочисленных факторов, характеризующих основные жилищно-бытовые, социально-экономические условия, включая медицинское обеспечение (Н.Н. Заброва).

Результаты показали, что в г.Железногорске смертность населения ниже, а заболеваемость выше таковых показателей в г.Льгове, что с позиций биологического механизма демографического кризиса не является противоречивым.

### **Исследование мутагенной активности некоторых ингибиторов нитрификации**

**Погосян С.Б., Мурадян С.А., Хачатрян Б.Г.**

*НИЦ Ереванского государственного медицинского университета, Республика Армения*

Начиная с промышленной революции и до настоящего времени, человек ввел в среду своего обитания огромное количество химических веществ. Число последних ежегодно увеличивается. Возможно, что около 10% этих веществ, поступая в окружающую среду в незначительных количествах, не вызывает неблагоприятных последствий, тогда как уровень концентраций других уже может оказывать токсическое действие на человека.

Необходимо иметь в виду, что некоторые вещества, поступая в окружающую среду в низких концентрациях, могут взаимодействовать между собой, приводя к суммации и потенцированию токсического, мутагенного эффекта.

Трудно переоценить значимость внедрения в сельское хозяйство ингибиторов нитрификации (ИН) и других агрохимикатов для повышения эффективности удобрений. ИН, в свою очередь, могут являться загрязнителями, так как их эффективность обусловлена длительным присутствием в почве. Это диктует необходимость всестороннего изучения мутагенной активности ИН с использованием различных тест-систем (культура лимфоцитов, костный мозг млекопитающих, ДЛМ, тест Эймса с и без метаболитической активации, метод промежуточного хозяина-посредника) для предотвращения ведения новых мутагенов в окружающую среду.

Исследованию подвергнуты ИН пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами азота 1-карбамоил(3)5-метил пиразол (КМП), 3(5)-метил пиразол (МП) и тремя гетероатомами азота 1,2,4-аминотриазол (АТГ). Выявлено, что КМП не обладает способностью индуцировать генные мутации в тесте Эймса как без, так и с метаболитической активацией при внесении микросомальной фракции и растительного гомогената. В тесте промежуточного хозяина КМП в относительно высоких дозах индуцирует генные мутации, что, по-видимому, обусловлено особенностями метаболизма препарата в условиях *in vitro*. КМП обладает способностью вызывать хромосомные нарушения, которые проявляются при введении препарата в культуру периферической крови человека (*in vitro*) и при воздействии его на организм (*in vivo*). Очевидно, слабое прямое цитогенетическое действие КМП индуцирует также увеличение частоты ДЛМ.

МП не обладает способностью индуцировать генные мутации в условиях *in vitro*, тогда как проявляет определенную активность в тест-системе промежуточного хозяина, что, по-видимому, обусловлено как чувствительностью данной тест-системы, так и дальнейшим метаболизмом в условиях *in vivo*. МП обладает мутагенной активностью в относительно высоких дозах в культуре периферической крови человека и в тесте ДЛМ и не проявляет мутагенную активность в костном мозге крыс.

АТГ не индуцирует генные мутации в различных условиях *in vitro*, хотя в условиях *in vivo* вызывает определенный эффект.

КМП, МП и АТГ не обладают способностью индуцировать генные мутации и относятся к группе слабых мутагенов. Полученные данные использованы при нормировании ИН в объектах окружающей среды (почва, вода, пищепродукты растительного происхождения). Соблюдение необходимых регламентов использования сделает применение ИН безвредным для окружающей среды.

### **Связь полиморфизмов *CYP1A2* и *GST* с идиопатическими потерями плода у женщин**

*Попова О.С.<sup>1</sup>, Гордеева Л.А.<sup>1</sup>, Шаталина И.В.<sup>1</sup>,  
Воронина Е.Н.<sup>2</sup>, Нерсесян С.Л.<sup>3</sup>, Оленникова Р.В.<sup>3</sup>,  
Равинг Л.С.<sup>4</sup>, Филипенко М.Л.<sup>2</sup>, Карась И.Ю.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Институт экологии человека СО РАН, Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> ГУЗ КОКБ «Медико-генетическая консультация»

<sup>4</sup> МУЗ ГБ №3 «Женская консультация №1», Кемерово, Россия

Известно, что индивидуальная чувствительность организма к химическим канцерогенам окружающей среды во многом обусловлена ферментной системой биотрансформации ксенобиотиков. Предполагается, что дисбаланс активности ферментов I и II фаз биотрансформации может быть причиной идиопатических потерь плода (ИПП). Целью работы было изучение

ассоциаций сочетаний полиморфизмов генов *CYP1A2\*1F*, *GSTM1*, *GSTT1* у женщин с ИПП.

Обследовано 579 женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории Кемеровской области. Группу сравнения составили 363 женщины с физиологическим течением беременности, в анамнезе которых отсутствовали ИПП (средний возраст 26 лет). Исследуемыми группами были женщины с ИПП. В группу ИПП I вошли 144 женщины, у которых наблюдалось не менее двух потерь плода как до 12, так и после 12 недель беременности. Средний возраст этих женщин составил 28 лет. В группу ИПП II были включены 72 женщины, у которых в анамнезе наблюдалось 2 потери плода и более только до 12 недель беременности. Средний возраст женщин составил 27,5 года.

Полиморфизм гена *CYP1A2\*1F* (-164 C>A) выявляли методом ПДРФ с помощью фермента Bst2U (BstN I) («СибЭнзим, г.Новосибирск). Типирование генов *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом мультиплексной ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации ( $\chi^2$ ). Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины относительного риска (RR).

Первоначально изучено распределение частот отдельных генотипов *CYP1A2\*1F*, *GSTM1* и *GSTT1* у женщин трех групп. Обнаружили, что генотип A/A *CYP1A2\*1F*, отвечающий за высокую активность фермента, значительно чаще наблюдался у женщин группы сравнения (56% против 47%;  $\chi^2=4,35$ ;  $p=0,04$ ; RR=0,57), тогда как другие генотипы (C/A+C/C) *CYP1A2* — у женщин группы ИПП II (58% против 44%;  $\chi^2=4,35$ ;  $p=0,037$ ; RR=1,77). Различий в полиморфизме *CYP1A2\*1F* между группами сравнения и ИПП I не выявлены.

Обнаружена положительная ассоциация сочетания *GSTM1<0>/T1<0>* с потерями плода у женщин с ИПП I (16% против 7% в группе сравнения;  $\chi^2=6,11$ ;  $p=0,01$ ; RR=2,42). Не выявлено ассоциаций с ИПП I и ИПП II сочетаний генотипов *CYP1A2\*1F* и *GST(M1 и T1)*.

Таким образом, полиморфизм в генах *CYP1A2\*1F* и *GST* оказывает влияние на образование ИПП у женщин. ИПП I ассоциированы с полиморфизмами *GST* (сочетаний M1 «0»/T1 «0»), тогда как ИПП II — с *CYP1A2\*1F* (наличие низкофункционального аллеля C).

Молекулярно-генетическое типирование *CYP1A2\*1F* и *GST* рекомендуется использовать для определения индивидуального риска репродуктивной патологии у женщин в комплексе с известными диагностическими методами.

## **Комплексная эколого-генетическая оценка влияния предприятий цветной металлургии на здоровье населения**

**Реутова Н.В.**

*ГУЗ «Медицинский консультативно-диагностический центр» МЗ КБР, Россия*

Оценка генотоксичности различных сред обитания является весьма непростой задачей. Особую проблему представляет выявление генетического влияния загрязнителей окружающей среды. Токсическое влияние, как правило, достаточно очевидно, выявление же скрытого генетического влияния требует использования специальных тест-систем.

В настоящее время для этих целей используется широкий спектр тест-систем, представленный и про-, и эукариотическими организмами, растениями и животными. У каждой из используемых тест-систем есть свои плюсы и свои минусы, что приводит к необходимости их комплексного использования. Поэтому существует настоятельная необходимость поиска более приемлемых, универсальных и недорогих тест-систем, в особенности для первого этапа скрининга мутагенов окружающей среды. На наш взгляд наиболее удобными для этих целей являются растительные тест-системы. Они давно и широко используются для оценки генотоксичности загрязнителей окружающей среды и обладают целым рядом преимуществ по сравнению с бактериальными тест-системами. Это, главным образом, прямой контакт с загрязненной почвой, водой или атмосферным воздухом без предварительной подготовки образцов и возможность проведения исследований *in situ*.

Оценена возможность применения трех растительных тест-систем для выявления генотоксического потенциала тяжелых металлов, сточных вод предприятий цветной металлургии и почв, загрязненных как органическими, так и неорганическими веществами. На основании полученных результатов предложены наиболее чувствительные тест-системы, простые в использовании, пригодные для исследования разных типов загрязнений и относящиеся к группе экспресс-методов.

Весьма многообещающими для целей генетического мониторинга загрязнения окружающей среды являются растения дикорастущей флоры. Использованы разные виды растений, как широко распространенные, так и более редкие. В данном случае определяли частоту аномальных анафаз в корневой меристеме проростков. И в случае загрязнения тяжелыми металлами, и в случае нефтезагрязнений частота аномальных анафаз возрастила пропорционально уровню загрязнений. Таким образом, эта очень простая методика является практически универсальной для генетического мониторинга *in situ*. Из всех использованных видов растений мы рекомендовали для генетического мониторинга одуванчик лекарственный (*Taraxacum officinale Wigg.s.l.*).

Еще одним вопросом, широко обсуждаемым в настоящее время, является проблема оценки влияния выявленной генотоксичности компонен-

тов окружающей среды на здоровье населения. В данном исследовании проанализирован обширный круг показателей здоровья населения, проживающего на загрязненной территории: рождаемость и смертность, заболеваемость, как общая, так и по отдельным нозологиям, частота онкологических заболеваний (в том числе и по локализациям) взрослого населения.

Как известно, неблагоприятное влияние вредных экологических факторов на геном человека приводит и к увеличению генетического груза в популяциях. В понятие *генетический груз* входят, в том числе спонтанные abortionы, мертворождения, врожденные пороки развития, моногенные и хромосомные синдромы. В работе приведены результаты сравнительного анализа частоты спонтанных abortionов, частоты рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР), частоты мертворождений и ранней детской смертности.

На основе проведенных исследований предлагается простая методика оценки генотоксического влияния загрязнения окружающей среды и рисков для здоровья населения.

### **Оценка проявлений химического мутационного груза на потомстве белых крыс**

**Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Капустина Е.А.**

*АФ — НИИ медицины труда и экологии человека УРАМН ВСНЦ ЭЧ СО РАМН,  
Ангарск, Россия*

Разработка подходов к оценке мутационного груза, характеризующего частоту наследственно обусловленной патологии, связанной с влиянием факторов окружающей среды, является одной из основных задач при определении реальной мутагенной нагрузки на население. Нарушения чувствительного к средовым факторам генетического материала половых клеток будут сказываться и фенотипически проявляться в следующих поколениях потомков. Генетическое типирование с целью анализа популяционной структуры предусматривает изучение мутаций у большого числа индивидуумов при помощи достаточно трудоемких методов, позволяющих обнаружить специфические изменения в структуре ДНК картированием с использованием редуктаз, изучения белков методами двумерного электрофореза и других.

Значение для мониторинга мутаций в половых клетках имеют так называемые «сторожевые фенотипы», характеризующие клиническое проявление мутантного гена у индивидуума, рожденного от здоровых родителей. Большинство медицинских генетиков сходится во мнении о наличии около 40 нарушений, рассматриваемых в качестве «сторожевых». К последним относятся врожденная катаракта, полидактилия, ахондроплазия и др.

Вместе с тем, к индикаторным фенотипам, помимо «сторожевых», диагностика которых сопряжена с рядом объективных и субъективных трудностей, могут быть отнесены и нарушения психоневрологического статуса. Распространенность последних в популяции населения может быть использована для идентификация генетических нарушений в половых клетках, возникающих при воздействии химических факторов среды. Высказать данное предположение позволяют результаты экспериментальных исследований, проведенных на потомстве беспородных белых крыс-самцов, подвергшихся длительному (2 мес.) ингаляционному воздействию винилхлорида (в концентрации 1224 мг/м<sup>3</sup>) и парентеральному сулемой 0,05 мг/кг.

В ходе эксперимента впервые выявлено воздействие химических токсикантов на развитие и функционирование нервной системы у потомства 1-го и 2-го поколений. Длительная химическая нагрузка на белых крыс самцов вызывала у потомства первых дней жизни отставание развития сенсорно-двигательных реакций. У новорожденных крысят, по сравнению с контрольной группой, наблюдалась пониженная спонтанная двигательная активность и нарушение координации в тесте «переворачивание на плоскости». У половозрелого потомства установлено изменение структуры поведения, характеризующееся снижением двигательной активности, ориентировочно-исследовательских реакций, негативным психоэмоциональным состоянием. Повышенная тревожность и расстройство поведения сохранились и у потомства 2-го поколения, несмотря на некоторое снижение их выраженности. При электронейромиографическом исследовании нервно-мышечной проводимости у половозрелого потомства белых крыс 1-го и 2-го поколений выявлено уменьшение количества функциональных двигательных единиц, участвующих в ответе на стимул, снижение амплитуды М-ответа. Морфологические изменения в нервной ткани характеризовались дистрофическими изменениями нейронов коры головного мозга, повышенiem проницаемости сосудов, вакуолизацией клеток глии с уменьшением количества глиальных элементов, выраженным отеком лимбической коры, спонгиозом подкоркового вещества.

Известно, что психоэмоциональный стресс может быть причиной мутагенных эффектов. Принимая во внимание, что значительные химические нагрузки на работающее население, в ряде случаев достигающие экстремальных значений, также являются стрессовым фактором для организма, важно учитывать мутагенность химического стресса или возможность модифицирующего влияния химического фактора на другие мутационные воздействия. При этом критериальными показателями оценки химического мутационного груза могут быть психоэмоциональные и неврологические нарушения.

**Изменчивость частоты TCR-мутантных лимфоцитов  
в связи с полиморфизмом генов у женщин,  
проживающих на радиационно-загрязненных территориях**

**Сальникова Л.Е.<sup>1</sup>, Замулаева И.А.<sup>2</sup>, Саенко А.С.<sup>2</sup>,  
Абилев С.К.<sup>1</sup>, Рубанович А.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Учреждение РАН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН,  
Москва, Россия

<sup>2</sup> Учреждение РАМН Медицинский радиологический научный центр РАМН,  
Москва, Россия

Представлены результаты ассоциативного исследования предрасположенности к повышенному уровню соматического мутагенеза в лимфоцитах 251 женщины с заболеваниями репродуктивных органов, часто являющихся эстрогено-зависимыми (преимущественно миома матки и фиброзно-кистозная мастопатия), проживающих в радиационно-загрязненных районах Тульской и Брянской областей. Частоту TCR-мутантных клеток (фенотип CD3-CD4+) определяли с помощью метода проточной цитометрии, генотипирование методом аллельспецифической тетрапраймерной реакции было выполнено для генов детоксикации ксенобиотиков и оксидативного ответа — *CYP1A1*, *CYP1B1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, *ABCB1(MDR1)*, *SOD2*, *CAT*, генов репарации ДНК — *XRCC1*, *XPD(ERCC2)*, *OGG1* и гена, ответственного за метилирование ДНК — *MTHFR*.

Повышенная частота TCR-мутантных клеток ассоциирована со сцепленными минорными аллелями гена *CYP1A1* сайтов A4889G ( $p=0,045$ ), T3801C ( $p=0,01$ ), T606G ( $p=0,066$  — тенденция), делеционным вариантом *GSTM1* D/D ( $p=0,05$ ) и аллелем 3435T гена *ABCB1*, сопряженным с пониженной активностью фермента ( $p=0,009$ ). Регрессионный анализ показал также, что у женщин с минорным аллельным вариантом гена эксцизионной репарации *OGG1* C977G, частота TCR-мутантных клеток снижена ( $r=0,174$ ,  $p=0,049$ ).

Стратификация выборки по индексу массы тела позволила выявить сопряженность увеличенной частоты мутантных клеток с генотипами *CYP1A1* 3801T/C и 606G/\* во всей экспонированной выборке, обусловленную высокой частотой мутаций в той части группы, которая представлена женщинами с избыточным весом (соответственно  $p=0,012$  и тенденция —  $p=0,083$ ).

Проведен регрессионный анализ влияния числа минорных аллелей в гене *CYP1A1* на частоту TCR-мутантных лимфоцитов раздельно в населенных пунктах, различающихся фоновыми значениями радиации (средний уровень загрязнения по  $^{137}\text{Cs}$  — Узловая — 171 кБк/м<sup>2</sup>, Клинцы — 322 кБк/м<sup>2</sup>, Новозыбков — 708 кБк/м<sup>2</sup>). Наиболее высокая корреляция частоты мутантных клеток и числа минорных аллельных вариантов гена *CYP1A1* —  $r=0,48$  получена для выборки с максимальным значением радиационного фона из

г. Новозыбков ( $p=0,009$ ), корреляция несколько ниже в г. Клинцы ( $r=0,36$ ,  $p=0,009$ ), самая низкая степень корреляции — на наиболее чистой территории ( $r=0,27$ ,  $p=0,008$ ). Это свидетельствует о наличии определенного тренда в возрастании вклада минорных аллелей гена *CYP1A1* в радиационно-индустрированную нестабильность при увеличении фоновой радиационной нагрузки.

Выявленные генотипические ассоциации и эффекты взаимодействия «генотип — среда» позволяют выделить группу риска с особенно неблагоприятными генетическими и средовыми факторами для динамического наблюдения в условиях повышенного радиационного фона и гормонально-зависимых заболеваний.

### **Генетические маркеры при установлении безопасных уровней внешних воздействий**

*Саноцкий И.В.*

*Учреждение РАМН НИИ медицины труда РАМН, Москва, Россия*

В свое время по нашей инициативе в определение ПДК внесено уточнение: ПДК — уровни воздействия внешних факторов, не вызывающие вредных эффектов в процессе работы и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

На указанной основе в НИИ медицины труда были развернуты исследования перекрестной чувствительности различных генетических методов (*Drosophila melanogaster*, культуры бактерий, хромосомные aberrации, доминантные летальные мутации и др.) в сравнении с гонадотропными и эмбриотропными воздействиями. Установлено, что наиболее адекватны исследования на целостном организме млекопитающих, близкая чувствительность различных их видов.

На этой основе генетические маркеры были использованы при обосновании ПДК нескольких десятков веществ. Поскольку мутагенное и канцерогенное действия химикатов во многих случаях близки по механизму, ПДК, установленные с использованием генетических маркеров, могут обеспечить общую безопасность.

В последние 20 лет обстановка резко осложнилась. Резко сократилось число разработанных ПДК. Не во всех случаях проводились исследования отдаленных эффектов. Между тем, в настоящее время наблюдается резкое сокращение длительности жизни населения, увеличение частоты врожденных дефектов развития.

Таким образом, давно назрела необходимость реабилитации исследований отдаленных эффектов, в том числе с использованием генетических маркеров, что должно быть срочно осуществлено в практической работе.

## **Мутагенное действие ультрафиолета на условно-патогенную и патогенную микрофлору после воздействия пестицидов**

*Сарафанюк Е.В.*

*ФГУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, Москва, Россия*

Различные виды пестицидов, постоянно и длительно воздействуя на микробиоценоз окружающей среды, могут привести к изменению биологических свойств, вирулентности и патогенности микроорганизмов, повысить устойчивость к воздействию ультрафиолетового облучения. Молекулярные механизмы биологического действия УФ-излучения могут быть разделены на три основные группы: изменение структуры и функции ДНК, фотоинактивация белков и повреждение биомембран. Ультрафиолетовые лучи индуцируют мутации и косвенно, вызывая образование в клетках свободных радикалов и перекисей, обладающих мутагенными свойствами. Такие же мутагенные вещества возникают под действием УФ-света в жидких питательных средах для культивирования бактерий, что заметно увеличивает у них частоту мутаций.

В задачу гигиенических исследований входило изучение влияния УФ-облучения на условно-патогенную и патогенную микрофлору после контакта с пестицидами, оказывающими ингибирующие и стимулирующее действие на микробиоценоз экспериментальных водоемов.

Высев исследуемых музейных штаммов микроорганизмов (*E.coli* ATCC 25922, *Salm. enteritidis*) производился из экспериментальных водоемов с повышенным содержанием пестицидов. Изучение бактерицидного действия проводилось на поверхностях и в водной среде на чашках Петри при различных экспозициях: 15, 30, и 45 с, 1, 3 и 5 мин. Облучение культур микроорганизмов производилось при помощи бактерицидной лампы ДБ-30-1, интенсивность излучения составляла 0,4 Вт/м и контролировалась прибором ДАУ-81.

Сравнительная оценка процессов жизнедеятельности индикаторной микрофлоры в водной среде и на поверхностях под воздействием ультрафиолета показала, что полная гибель кишечной палочки на поверхности питательной среды и в водной среде происходит в течение 3 мин, но в водной среде этот процесс идет с меньшей интенсивностью в течение первой минуты эксперимента (в водной среде гибель составила 83,4%, на поверхности — 90,5%). Это свидетельствует о том, что в дальнейшем изучение чувствительности микрофлоры к УФ-излучению в экспериментальных условиях может проводиться на поверхностях, так как поглощение УФ-лучей водной средой незначительно влияли на бактерицидный эффект излучения ( $t=0,3$ ,  $P>0,05$ ).

Изучение бактерицидного действия коротковолнового УФ-излучения на условно-патогенную и патогенную микрофлору экспериментальных

водоемов, содержащих пестициды разнонаправленного действия, показало, что кишечная палочка и сальмонеллы обладают высокой чувствительностью к УФ-излучению. Бактерицидный эффект более выражен в отношении сальмонелл, 100%-ная гибель которых в контроле наступает при экспозиции 45 с, кишечная палочка погибает к трем минутам облучения ультрафиолетом.

Под воздействием высоких концентраций пестицида, оказывающего стимулирующее действие, наблюдается усиление бактерицидного эффекта действия УФ-лучей по сравнению с контрольными данными. Так, полная гибель кишечных палочек регистрируется при облучении в течение 1 мин, в контроле — 3 мин. Это, вероятно, связано с тем, что присутствие пестицида в воде экспериментальных водоемов создает более благоприятные условия для размножения микроорганизмов, чем существующие в объектах окружающей среды. Все внутриклеточные механизмы направлены на активное размножение штаммов кишечных палочек и сальмонелл, это приводит к снижению деятельности систем репарации, задачей которых является устранение повреждений структуры ДНК, возникающих под влиянием биологического действия УФ-излучения.

При воздействии пестицида, оказывающего бактерицидное и бактериостатическое действие на микробиоценоз экспериментальных водоемов, изучаемые штаммы имели высокий уровень жизнеспособности в экстремальных условиях. Воздействие УФ-облучением в течение 1 мин не приводило к 100%-ной гибели ни кишечной палочки, ни патогенных энтеробактерий. Полная гибель кишечной палочки в эксперименте происходила в течение 3 мин. Динамика отмирания после контакта с изучаемым пестицидом замедлена: через 30 с экспозиции в опыте гибнет 69,5%, в контроле — 99% бактерий ( $t=0,8$ ,  $P>0,05$ ). Штаммы микроорганизмов в условиях насыщающегося бактерицидного действия агентов активизируют процессы репарации, в том числе и фотопрививку, которая направлена против димеров пиримидинов, индуцированных в ДНК УФ-радиацией.

Выживаемость патогенной микрофлоры (сальмонелл) значительно возросла и приближается к данным о выживаемости индикатора органического загрязнения *E.coli* в окружающей среде. При взаимодействии с дезинфицирующими агентами различного бактерицидного механизма повышается устойчивость патогенной микрофлоры, активизируются процессы внутриклеточной репарации. В натурных условиях может происходить замещение более чувствительной микрофлоры на устойчивые, высоковирулентные штаммы патогенных микроорганизмов. Это повышает эпидемиологическую опасность окружающей среды, способствует увеличению патогенной микрофлоры в структуре микробиоценозов различных объектов.

**Анализ ассоциаций полиморфизмов  
гена глутатион-S-трансферазы Р1  
с развитием профессиональной бронхиальной астмы  
в Республике Башкортостан**

*Селезнева Л.И., Мухаммадиева Г.Ф., Хамидуллина С.Г., Шагалина А.У.*

*ФГУН Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и  
экологии человека, Уфа, Россия*

Значительное место в клинике профессиональной патологии занимают аллергические заболевания, среди которых наиболее распространенным является профессиональная бронхиальная астма (ПБА). Известно, что устойчивость организма к вредным факторам окружающей среды зависит от генетических особенностей, в том числе и от состояния генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), ответственных за детоксикацию в организме чужеродных химических соединений. Ген глутатион-S-трансферазы Р1 (*GSTP1*) относится к группе генов детоксикации ксенобиотиков и является одним из наиболее важных генов-кандидатов БА. В данном исследовании изучена ассоциация полиморфизмов гена *GSTP1* (*Ile105Val*, *Ala114Val*) с ПБА в Республике Башкортостан.

Использованы образцы ДНК 78 больных ПБА, состоящих на учете в ФГУН УфНИИ медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора г.Уфы. Контрольную группу составили 104 чел., не имеющих аллергических заболеваний и хронических заболеваний органов дыхания в анамнезе. Геномную ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование полиморфных вариантов гена *GSTP1* (*Ile105Val*, *Ala114Val*) осуществляли методом ПДРФ-анализа. При сравнении частот генотипов в группах больных и контроля применялся критерий  $\chi^2$ , силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов (Odds Ratio, OR) с указанием 95% доверительного интервала (95% CI).

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма *GSTP1\*Ile105Val* показал, что частота аллеля *GSTP1\*Ile105Val* составила 22,6% в контрольной группе и 32,6% у больных ПБА. В обеих группах преобладающим является генотип *GSTP1\*Ile105Ile/Ile*, который встречался с частотой 56,7% в контроле и 45,9% у больных, частота гетерозиготного генотипа составила 41,3 и 42,6% соответственно. Выявлено, что частота генотипа *GSTP1\*Ile105Val/Val* у больных ПБА была значительно выше (11,5%), чем в контроле (1,9%) ( $\chi^2=5,07$ ;  $p=0,025$ ;  $OR=6,61$ ; 95% CI 1,19–47,7), таким образом, генотип *GSTP1\*Ile105Val/Val* ассоциирован с повышенным риском развития ПБА.

Анализ распределения частот генотипов полиморфизма *Ala114Val* гена *GSTP1* не выявил достоверных различий в исследуемых группах. Известно, что формировании предрасположенности к многофакторным заболеваниям

ям большое значение имеет половой диморфизм. В связи с этим проведен анализ полиморфных вариантов гена *GSTP1* раздельно у мужчин и у женщин. Контрольные группы мужчин и женщин по распределению частот генотипов полиморфизмов изученных локусов статистически значимо не различались между собой. Обнаружена высокая частота генотипа *GSTP1\*105Val/Val* у мужчин, больных ПБА (23,5%), тогда как в соответствующей по полу контрольной группе данный генотип не встречался (0%,  $p=0,002$ ). Частота аллеля *GSTP1\*105\*Val* у мужчин с ПБА была почти в 2 раза выше, по сравнению с контрольной группой (38,3 и 18,8% соответственно,  $\chi^2=4,5$ ;  $p=0,03$ ; OR=1,3, 95% CI 1,01—1,81). В контрольной группе женщин частота генотипа *GSTP1\*105Val/Val* составила 4,2% и статистически значимо не отличалась от таковой в группах женщин с ПБА (6,8%).

Таким образом, в результате проведенного ассоциативного исследования полиморфных локусов *Le105Val*, *Ala114Val* гена *GSTP1* у больных ПБА и здоровых жителей Республики Башкортостан, обнаружена ассоциация генотипа *GSTP1\*105Val/Val* и аллеля *GSTP1\*105Val* с развитием ПБА у мужчин.

#### **Оценка суммарной мутагенной активности природных сред на семенах высших растений (*Crepis Capillaris*)**

**Семенов В.В., Иванов А.В., Тафеева Е.А., Давлетова Н.Х.**

*ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Россия*

Подготовленное Международной комиссией по защите от мутагенов и канцерогенов окружающей среды «Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ» (1989) предлагает использовать наряду с тестами на микроорганизмах, дрозофиле, культуре клеток млекопитающих *in vitro* и микроядерным тестом в ост-ром опыте на млекопитающих также и тесты на высших растениях. Нами предложен способ определения интегральной мутагенной активности природных сред, в том числе почвы, на семенах высшего растения *C. capillaris*.

Растение *C. capillaris* относится к двулетним цветковым растениям и является эволюционно наиболее процветающей группой видов в роде *Crepis*, имеет малый объем ДНК, мелкие клетки и укороченный жизненный цикл. Измерения хромосом показали, что в кариотипе *C. capillaris* каждая хромосома имеет определенную длину. Хромосома А представляет собой большую неравноплечую хромосому с субмедиальным положением центромеры. Средняя длина ее составляет 7,5 мкм. Хромосома D — вторая по величине, равна по длине большому плечу хромосомы А, с акроцентрическим расположением центромеры, имеет спутник на коротком плече. Средняя длина ее — 5,5 мкм. Хромосома С — самая маленькая в наборе у *C. capillaris*, с терминальным расположением центромеры, средняя длина — 3 мкм.

Исследования по кариологии видов рода *Crepis* показали, что вид *C.capillaris* обладает большими преимуществами при выяснении типов структурной изменчивости хромосом. Он удовлетворяет основному требованию, предъявляемому к тест-объектам, используемым на этапе скрининга мутагенов, — хорошо изучен генетически. Имеется большое число публикаций по изучению на склероде строения хромосом, аберраций и т.д. На этом объекте детально отработаны принципы хромосомного анализа действия физических и химических мутагенов. Основными типами структурных повреждений являются хромосомные и хроматидные перестройки.

Схема исследования мутагенной активности почвы включает в себя определение способности образцов почвы подавлять прорастание семян и определение мутагенной активности образцов почвы путем выявления хромосомных аберраций в исследованных метафазах. Аберрации хромосом удобно изучать в световом микроскопе под большим увеличением (10x90), с иммерсией. Если результаты, характеризующие мутагенность почвы, менее чем в 2 раза превышают контрольный уровень перестроек, то это свидетельствует о слабой мутагенной активности; превышение в 2—5 раз — оценивается как существенная мутагенная активность; более чем в 5 раз — сильная мутагенная активность образцов почвы.

Данный тест-объект имеет следующие преимущества перед другими объектами, применяемыми в подобных исследованиях:

1. В клетках семян склерды содержится небольшое число (три пары) хорошо дифференцированных крупных хромосом, что значительно облегчает их подсчет и идентификацию повреждений;
2. Структурные мутации и отдельные фазы клеточного цикла хорошо изучены при радиационном и химическом мутагенезе;
3. Как растительный объект склерда является чрезвычайно чувствительным индикатором генетической активности веществ;
4. Затраты при использовании данного объекта значительно меньше, чем при работе с микроорганизмами и животными (семена не требуют специального хранения, ухода и т.д.), и анализ может осуществляться практически в любой генетической лаборатории;
5. Тест-объект рекомендован для оценки мутагенной опасности веществ.

Среди недостатков данного метода можно отметить следующие:

1. Растение *C.capillaris* произрастает только в средней полосе, где климат умеренный, поэтому посев его с целью сбора семян, в южных и северных широтах не целесообразен;
2. Метод дает возможность определять в основном вещества, растворимые в воде;
3. Метод позволяет определять только хромосомные аберрации (при этом из поля зрения исследователей выпадают повреждения генома на генном и геномном уровнях).

**Генетический полиморфизм  
систем детоксикации ксенобиотиков у детей  
в ответ на воздействие антропогенных химических факторов**

**Семко А.Г.**

*ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия Росздрава,  
Россия*

В настоящее время накапливаются данные о том, что существуют гены или их аллельные состояния, которые могут определять риск развития заболеваний при контакте с некоторыми химическими факторами окружающей среды (Ревазова Ю.А., Аксенова М.Г. и др., 2006). На базе НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина исследованы частоты полиморфных вариантов трех основных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й фазы детоксикации — цитохрома (*CYP1A1*) и 2-й фазы детоксикации — глутатион-S-трансферазы M1 и T1 (*GSTM1* и *GSTT1*) у 50 детей 1-й группы и у 46 детей 2-й группы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Попадание ксенобиотиков в организм детей сопровождается циркуляцией этих химических веществ и их метаболитов в крови, вследствие чего клетки крови могут подвергаться непосредственно токсическому воздействию. Установлено, что у городских детей (1-я группа), проживающих на урбанизированной территории, по сравнению с сельскими (2-я группа) имеет место снижение гемоглобина на 3,84%; при этом количество эритроцитов было увеличено на 20,1%, лейкоцитов на 17,7%, эозинофилов на 45,5%, палочкоядерных нейтрофилов на 61,9%, а число лимфоцитов снижено на 24%. Установленные сдвиги в лейкоформуле, особенно у детей 1-й группы, вероятно, обусловлены комплексным влиянием ксенобиотиков на лейкопоэз, что согласуется с данными Е.Ф. Морщаковой, Н.С. Покровской, В.И. Глобиной с соавторами (1995). Кроме этого, у детей 1-й группы в сравнении с данными 2-й группы выявлена повышенная активность ферментов 1-й фазы детоксикации и, прежде всего, цитохрома (*CYP1A1*), по сравнению с активностью ферментов 2-й фазы детоксикации — глутатион-S-трансфераза M1 и T1 (*GSTM1* и *GSTT1*), которая может свидетельствовать о возможной десинхронизации системы детоксикации, приводящей к накоплению продуктов перекисного окисления и истощению антиоксидантной системы. Показано, что это, в свою очередь, вызывает изменение проницаемости клеточных мембран с нарушением биокатализитических систем организма. Так, у детей 1-й группы, в сравнении с данными детей 2-й группы, установлено увеличение проницаемости эритроцитарных мембран в 1,6 раза; аланинаминотрансферазы на 10,8%, аспартатаминотрансферазы — на 13,9% и снижение каталазы сыворотки крови в 1,2 раза, перекисной резистентности эритроцитов — в 2,5 раза.

Установлено, что частота аллеля *VAL* среди городских детей встречается в 2,2 раза чаще, чем среди сельских. Гетерозиготных по делеции гена *GSTT1* среди городских также было в 1,5 раза больше, чем среди сельских. Среди городских детей гомозиготных по делеции гена *GSTM1* было в 1,54 раза больше сельских, а гетерозиготных по делеции гена *GSTM1*, наоборот, в 1,5 раза меньше.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что идентификация генетически детерминированных ферментных систем детоксикации необходима для корректной оценки риска для здоровья каждого человека при контакте с химическими загрязнителями среды обитания. Для популяционных характеристик риска необходимо знать популяционные частоты тех или иных генетических полиморфизмов с целью объективной оценки уровней возможной экологически обусловленной патологии.

### **Воздействие факторов окружающей среды на интенсивность перекисного окисления липидов школьников и гимназистов промышленного города**

**Сетко А.Г., Тришина С.П.**

*ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия Росздрава,  
Россия*

Инициация свободнорадикального окисления в организме может быть обусловлена различными причинами, в том числе окислением чужеродных соединений — ксенобиотиков, действием негативных факторов среды (физические и химические инициаторы окисления), фотохимическими процессами, действием радиации.

С целью выявления особенностей воздействия факторов окружающей среды проведены исследования перекисного окисления липидов у 50 школьников и гимназистов двух возрастных групп 12–14 и 15–17 лет (кровь отбирали без ЭДТА и гепарина). Исследование хемилюминесценции цельной сыворотки крови проводили по методике Фархутдинова Р.Р. (2002). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали по величине спонтанной и железоиндуцированной хемилюминесценции цельной сыворотки крови и отдельных фракций липопротеинов, а также по способности липопротеидов высокой плотности тормозить свободнорадикальное окисление в модельной системе фосфолипидов.

Установлено, что показатель светосуммы медленной вспышки, определяемый как площадь под кривой от начала медленной вспышки до достижения ею максимального значения, оценивающий число боковых цепей разветвления, у школьников в возрасте 12–14 лет был выше в 2,7 раза, по сравнению с гимназистами, и составлял  $1,63 \pm 0,3$  отн.ед. и  $4,36 \pm 0,4$  отн.ед., у школьников 15–17 лет — в 1,5 раза ниже, чем у гимназистов, и составлял  $6,35 \pm 0,45$  и  $9,35 \pm 0,68$  отн.ед. соответственно.

Спонтанная светимость, отражающая способность липидов к перекисному окислению, максимальную интенсивность перекисного окисления липидов после введения  $\text{Fe}^{2+}$ , у школьников 12–14 и 15–17 лет составляла  $0,34 \pm 0,03$  отн.ед. и  $0,67 \pm 0,14$  отн.ед., что в 1,7 раза ниже и 3,4 раза выше, чем у гимназистов исследуемых возрастных групп ( $0,57 \pm 0,02$  отн.ед. и  $0,2 \pm 0,02$  отн.ед.).

Выявлено, что у школьников исследуемых групп вспышка составляла  $2,82 \pm 0,44$  отн.ед. и  $3,83 \pm 0,49$  отн.ед., что в 4,7 раза выше и в 2,5 раза меньше, чем у гимназистов 12–14 лет и 15–17 лет ( $0,6 \pm 0,04$  и  $9,56 \pm 1,09$  отн.ед.) соответственно. Максимальная светимость, зависящая от содержания в изучаемой системе гидроперекисей липидов, составляла у школьников 12–14 и 15–17 лет  $2,42 \pm 0,34$  отн.ед. и  $3,11 \pm 0,31$  отн.ед., что в 5,8 раза выше и 2,3 меньше, чем у гимназистов тех же возрастных групп ( $0,42 \pm 0,03$  отн.ед. и  $7,12 \pm 0,72$  отн.ед.).

Тангенс угла наклона медленной вспышки, определяющий скорость окисления липидов, у школьников 12–14 лет составлял  $1,14 \pm 0,15$ , а в возрастной группе 15–17 лет —  $1,51 \pm 0,14$ , что в 4,1 раза выше и в 2 раза ниже, чем у гимназистов тех же возрастных групп ( $0,28 \pm 0,05$  и  $3,02 \pm 0,21$ ).

В результате исследований установлено, что интенсивность перекисного окисления была выше у гимназистов в возрасте 12–14 лет и у школьников 15–17 лет, а показатели хемилюминесценции, отражающие мощность антиоксидантных возможностей организма, были максимальными у гимназистов 15–17 лет по сравнению со школьниками, а у школьников 12–14 лет — по сравнению с гимназистами той же возрастной группы.

### **Характеристика врожденных пороков развития у детей, родившихся в Волгоградской области**

**Сливина Л.П., Аброськина Н.В., Великопольская М.Ю., Калинченко Е.И.**

*Волгоградский государственный медицинский университет  
Управление Роспотребнадзора по Волгоградской области, Россия*

Одним из основных медико-демографических критериев здоровья, входящих в группу медико-генетических показателей, применяемых при оценке экологического состояния территории, является показатель распространенности врожденных пороков развития (ВПР) среди детского населения, так как чувствительность организма к воздействию ксенобиотиков максимальна на ранних этапах онтогенеза.

Для изучения особенностей распространенности ВПР по территориям Волгоградской области были условно выделены три группы районов (территорий), дифференцированные по характеристикам антропотехногенной нагрузки. В группу А вошли города области с наиболее развитым промышленным потенциалом (в основном химического и нефтехимического про-

филя), составившие Волгоградско-Волжскую агломерацию (ВВА) и на протяжении многих лет входящие в список городов РФ с очень высокой (г. Волжский) и высокой (г. Волгоград) степенью загрязнения атмосферного воздуха, в том числе обладающими веществами мутагенного и тератогенного действия; в группу В — пригородные районы, уровень загрязнения атмосферного воздуха в которых определяется транслокальными переносами аэро-поллютантов от промышленных предприятий ВВА; в группу С — аграрные районы.

В целом число зарегистрированных ВПР среди детского населения (0–14 лет) Волгоградской области в период 2000–2009 гг. увеличилась в 1,7 раза. В Волгоградской области эта патология на протяжении многих лет занимает второе место среди причин младенческой смертности, составляя в 2009 г. в их структуре 27,2%. В Волгоградской области на первое место по распространенности ВПР, зарегистрированных у новорожденных детей, выходят пороки костно-мышечной системы (24,1%), на второе — мочеполовой системы (17,3%), на третье — аномалии развития ЦНС (9,1%). При этом в структуре нозологий ВПР лидирующие места занимают гипоспадия (16,4%), синдром Дауна (12,3%), расщелина губы и/или мягкого неба (9,7%), редукционные пороки конечностей (8,6%). Обращает внимание высокая распространенность среди новорожденных множественных врожденных пороков развития (16,3%).

В среднем, за последние 10 лет дети с ВПР в 2 раза чаще, чем на других модельных территориях ( $p<0,001$ ), рождались в ВВА (территория А), на втором месте — районы группы В, на третьем — С. В ВВА особенно неблагоприятная ситуация имела место в г. Волжском, где суммарный показатель загрязнения атмосферного воздуха, в среднем, за анализируемый период и риск формирования нарушений здоровья, определяемый по индексу опасности (HI), были выше, чем на другой территориальной составляющей ВВА. В течение многих лет проблему загрязнения атмосферного воздуха в г. Волжском определяют, главным образом, высокие концентрации метилмеркаптана (в десятки раз выше ПДК м.р.) и формальдегида (5 ПДК и более), периодически сероуглерода, бенз(а)пирена, аммиака, сероводорода.

Обращает на себя внимание сильная прямая корреляция частоты рождения детей с ВПР и наличием у матери профессионального контакта с вредными производственными факторами химической природы. Наиболее неблагоприятным было сочетание высокой степени загрязнения атмосферного воздуха на территории проживания с профессиональными факторами риска у женщин до и во время беременности.

В целом Волгоградская область по заболеваемости детей врожденными пороками развития не входит в состав территорий риска, занимая, в частности, в 2008 г. 36-е место среди 83 субъектов РФ.

**Модифицирующее влияние афобазола  
на генотоксические и репротоксические эффекты табачного дыма  
у потомства крыс**

**Соломина А.С., Жанатаев А.К., Жуков В.Н., Дурнев А.Д., Середенин С.Б.**

**НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва, Россия**

Несмотря на широкую пропаганду вреда курения и/или продуктов сгорания табака, обладающих генотоксическим и тератогенным действием, от 11 до 36% женщин не отказываются от пагубной привычки во время беременности. Это определяет задачу по поиску и изучению фармакологических корректоров негативных эффектов табакокурения у беременных. Настоящее исследование посвящено оценке влияния анксиолитика афобазола, обладающего антимутагенной активностью, на генотоксические, тератогенные эффекты и нарушения постнатального развития, у потомства крыс, подвергнутых воздействию табачного дыма.

Самок белых беспородных крыс с 1-го дня беременности подвергали принудительному содержанию в атмосфере табачного дыма. Беременных животных содержали в пластиковых камерах объемом 72 дм<sup>3</sup> по 20 мин ежедневно. Задымление камеры осуществляли путем вдувания дыма четырех сигарет с фильтром, каждая из которых содержала 13 мг смол, 1 мг никотина. Непосредственно перед обкуриванием крысам перорально вводили афобазол в дозах 1 и 10 мг/кг. В отдельной серии экспериментов новорожденные крысята получали афобазол через молоко самок, которым препарат вводили в дозе 200 мг/кг в течение периода лактации.

Поврежденность ДНК оценивали методом «ДНК-комет» в щелочной версии в плацентарной и эмбриональной ткани на 13-й день беременности. Тератогенное действие оценивали на 20-й день беременности общепринятыми методами экспериментальной эмбрииологии. Постнатальное развитие потомства крыс исследовали с помощью поведенческих тестов.

В результате исследования беременных животных, подвергнутых воздействию табачного дыма, установлено значимое увеличение поврежденности ДНК (% ДНК в хвосте) и числа «апоптотических комет» в плацентарной и эмбриональной тканях, отмечено замедление оссификации, снижение массы и крацио-каудальных размеров плодов. У крысят в постнатальном периоде развития выявлены нарушения мнестических и когнитивных функций.

Афобазол дозозависимо снижал генотоксический эффект и ретардационное действие табачного дыма относительно костной системы эмбрионов, а также значительно уменьшал нарушения постнатального развития крысят.

Полученные результаты подтверждают способность табачного дыма повреждать ДНК в клетках эмбрионов и плаценте, нарушать процесс эмбрионального и постнатального развития потомства крыс, а также демонстрируют возможность подавления афобазолом генотоксического и тератогенного действия продуктов сгорания табака.

Апробированная модель может быть использована для дальнейшего поиска фармакологических средств, снижающих повреждающее действие табакокурения на развитие плодов и новорожденных.

**Исследование ассоциации частот клеток с микроядрами  
у детей, проживающих на чистых  
и загрязненных нефтепродуктами территориях,  
с полиморфизмом генов детоксикации и репарации**

*Солтаева А.М.-Х.<sup>1</sup>, Джамбетова П.М.<sup>1</sup>, Абилев С.К.<sup>1</sup>,  
Сычева Л.П.<sup>2</sup>, Сальникова Л.Е.<sup>3</sup>, Рубанович А.В.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Чеченский государственный университет, Грозный

<sup>2</sup> ФГБУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина  
МЗиСР РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> Учреждение РАН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва,  
Россия

Индивидуальная реакция на мутагенные и канцерогенные факторы физической и химической природы в значительной степени зависит от полиморфизма «генов внешней среды», т.е. генов детоксикации ксенобиотиков, а также генов репарации. Целью работы была оценка цитогенетических показателей у детей, проживающих в разных условиях загрязнения окружающей среды продуктами первичной переработки нефти, а также изучение со-пряженности полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков и репарации с цитогенетическими.

Генотипирование и цитогенетическое обследование проведено у 362 детей со средним возрастом 8,4 года (от 7 до 11 лет), проживающих в семи селах разных районов Чеченской Республики, с различной степенью нефтяного загрязнения. В 90-х годах в Чеченской Республике в ряде сел местные жители занимались нефтедобычей и нефтеvarением кустарным способом, что значительно ухудшило экологическую обстановку.

Забор крови проводили после подписания родителями формы информационного согласия, с безымянного пальца левой руки (100–200 мл крови). Генотипирование осуществляли с использованием аллельспецифической тетрапраймерной ПЦР. Цитогенетические исследования (отбор материала, приготовление и анализ препаратов) проводили в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека».

Изменчивость цитогенетических показателей для выборки в целом оказалась достаточно высокой, чтобы обеспечить возможность поиска генетических ассоциаций. Средние частоты клеток с микроядрами достоверно различались, составляя у детей в загрязненных районах  $1,54 \pm 0,12$  на 1000 клеток, в чистых районах —  $0,62 \pm 0,07$  на 1000 клеток ( $p=4,8 \times 10^{-9}$ ). Коэффициенты изменчивости составили соответственно 107 и 138%.

Нарушение равновесия распределения по Харди–Вайнбергу зарегистрировано для аллелей следующих генов: на чистых территориях *GSTP1* (избыток гетерозигот,  $p=0,009$ ), *XRCC1* (избыток гетерозигот,  $p=0,025$ ), *p53* (дефицит гетерозигот,  $p=0,000$ ); на грязных территориях *XRCC1* (избыток гетерозигот,  $p=0,000$ ), *ERCC1* (избыток гетерозигот,  $p=0,03$ ), *p53* (дефицит гетерозигот,  $p=0,002$ ). Отклонение от распределения по Харди–Вайнбергу может объясняться близкородственным скрещиванием в исследуемых группах населения.

Увеличенная частота клеток с микроядрами отмечена у носителей мажорного аллеля 1996G гена *XRCC1* в гомо- или гетерозиготном состоянии. В загрязненных населенных пунктах соответствующие значения равны  $0,33\pm0,33$  для носителей мажорного аллеля в гомозиготном состоянии против  $1,72\pm0,13$  для детей с аллелем 1996G/\* ( $p=0,018$ ). В чистых регионах гомозиготные носители 1996A также имеют пониженную частоту микроядер  $0,29\pm0,18$  по сравнению с  $0,64\pm0,07$  у лиц, имеющих аллель G/\*, однако в данном случае данные различаются недостоверно ( $p=0,31$ ).

В настоящей работе показано, что частота микроядер в буккальном эпителии у чеченских детей, проживающих на загрязненных территориях, существенно выше, по сравнению с детьми из чистых регионов. Повышенная чувствительность к загрязнению среды была ассоциирована с аллелем 1996G гена эксцизионной репарации оснований (base excision repair – BER) *XRCC1*. Полученные в настоящей работе данные коррелируют с полученными нами ранее результатами о повышенной радиочувствительности лимфоцитов крови молодых здоровых добровольцев с аллелем 1996G в данном гене, оцененной по  $\gamma$ -индуцированным аберрациям хромосомного типа.

### **Воздействие профессиональных факторов на репродуктивную функцию работающих в угольной и металлургической промышленности Казахстана**

***Сраубаев Е.Н., Тойболдин Е.Б.***

*Карагандинский государственный медицинский университет,  
Республика Казахстан*

Наиболее многочисленные группы пациентов с функциональными нарушениями репродуктивной системы были представлены рабочими крупных промышленных предприятий, а именно — подземных угольных шахт, полиметаллических рудников и металлургического комбината. Для данных производств характерно сочетание тяжелого физического труда и комплекса негативных профессиональных факторов, таких как чрезмерная запыленность воздушного пространства промышленными аэрозолями, повышенная температура и влажность производственной среды, техногенно усиленное электромагнитное излучение, интенсивный вибрационно-акустический фон.

С жалобами на нарушение сексуальной функции обращались преимущественно рабочие со стажем работы в неблагоприятных производственных условиях свыше 5 лет. Предъявлявшиеся пациентами жалобы, в основном, сводились к ослаблению эрекции и затруднении эякуляции. Это выражается в умеренном снижении концентрации в крови тестостерона и в повышении содержания фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Причем выявленные изменения гормонального фона оказались более выраженным у рабочих полиметаллических рудников и металлургического комбината, чем у шахтеров-угольщиков. Вероятно, это различие обусловлено тем, что полиметаллическая пыль оказывает более сильный гонадотоксический эффект, по сравнению с угольно-породной пылью.

При проведении анализа спермограмм рабочих вредных производств отмечается уменьшение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята у шахтеров-угольщиков со стажем работы в подземных условиях свыше 5 лет на 14%, по сравнению с контролем, а также снижение их активной подвижности на 10%. Вместе с тем, количество морфологически измененных сперматозоидов оказалось выше контрольных значений на 27%, а число сперматозоидов с патологией головки увеличилось по сравнению с контролем на 40%. Наиболее выраженные изменения спермограммы выявлены в группе шахтеров-угольщиков с продолжительностью стажа работы во вредных условиях свыше 15 лет. Количество сперматозоидов в 1 мл эякулята было значительно меньше контрольной величины — на 31%, показатель активной подвижности снизился еще больше — 19%. Кроме того, возросло число измененных форм сперматозоидов — на 63% относительно контроля, а число сперматозоидов с патологией головки превысило контрольные значения в 2 раза. При продолжительности контакта с полиметаллической пылью свыше 15 лет происходят наиболее выраженные сдвиги показателей спермограммы. Количество сперматозоидов в 1 мл эякулята уменьшилось на 43 и 47%, активная подвижность их снизилась на 28 и 32% соответственно. Число морфологически измененных форм сперматозоидов превысило контрольные значения, в среднем в 2 раза, а спермиев с патологией головки — в 2,5 раза.

Таким образом, с увеличением длительности воздействия полиметаллической пыли на организм рабочих отмечается уменьшение содержания сперматозоидов в эякуляте и снижение их активной подвижности, с параллельным возрастанием патологически измененных форм сперматозоидов.

Сравнительный анализ полученных данных позволяет предположить, что полиметаллическая пыль в большей степени приводит к нарушению reproductive функции рабочих, чем угольно-породная пыль, что, по-видимому, обусловлено различной выраженностью агрессивно-токсических свойств компонентов, входящих в их состав. Кроме того, необходимо учитывать, что гонадотропный эффект промышленных аэрозолей усиливается комплексным влиянием других стрессорных факторов: вибрационно-акустического, радиационного, электромагнитного, температурного и пр.

## **Альфа-тест — система для определения генетической активности факторов окружающей среды**

**Степченкова Е.И.<sup>1,2</sup>, Коченова О.В.<sup>2,3</sup>,  
Сошкина Ю.В.<sup>2</sup>, Жук А.С.<sup>2</sup>, Инге-Вечтомов С.Г.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

<sup>3</sup> Eppley Institute for Research in Cancer and Allied Diseases,  
University of Nebraska Medical Center, USA

Проблема генетической безопасности человека приобретает все большую актуальность в связи с постоянным появлением новых факторов риска, обладающих способностью повреждать генетический материал соматических и половых клеток, и индуцирующих таким образом развитие онкологических, генетических и других заболеваний. К числу таких факторов относят, например, новые лекарственные препараты, пищевые добавки, компоненты косметических средств и средств бытовой химии. Для своевременного предотвращения возможного негативного влияния новых химических веществ на генетический аппарат клеток человека необходимо проводить анализ мутагенной активности этих факторов. С этой целью разработаны и применяются во многих странах мира батареи тестов, позволяющие выявлять мутагены и канцерогены. Накопившиеся за многие годы обширные данные по использованию принятых тестов, позволяют объективно судить об их эффективности. Хорошо известны как сильные, так и слабые стороны применяемых тест-систем. В то же время развитие генетики и молекулярной биологии сопровождается появлением новых методов определения различных типов генетических нарушений. Все вместе это стимулирует поиск возможностей для расширения списка принятых тестов с целью повышения разрешающей способности и удешевления процедуры тестирования новых химических соединений.

Нашим коллективом разработан тест для генетической токсикологии, который получил название *альфа-тест*. В качестве модельного объекта в альфа-тесте используют два штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, имеющих тип спаривания альфа. Дрожжи *S.cerevisiae*, являясь одноклеточными эукариотическими организмами, позволяют сочетать удобство работы с микробными системами (простота культивирования и быстрый рост культур) с возможностью выявления генетических нарушений, происходящих только в эукариотических клетках (потеря и перестроек хромосом). Уникальной особенностью альфа-теста является то, что он позволяет выявлять не только различные типы наследуемых нарушений генетического материала (потери хромосомы и плеча хромосомы, генную конверсию, рекомбинацию и генные мутации), но также с помощью альфа-теста можно фиксировать фенотипическое проявление первичных повреждений генетического материала. Других подобных тестов в настоящее время не существует.

Альфа-тест основан на особенностях жизненного цикла дрожжей *S.cerevisiae*, клетки которых могут принадлежать трем клеточным типам: гаплоидные клетки а- и альфа-типов спаривания и нескрещивающиеся диплоидные клетки. В норме гибридизация может происходить только между клетками противоположных типов спаривания а и альфа. В том случае, если в штамме альфа-типа спаривания в результате потерь и перестроек хромосом, появления генных мутаций или первичных повреждений нарушается экспрессия локуса *MAT*, контролирующего клеточный тип, происходит временное или наследуемое переключение типа спаривания. Именно это событие регистрируется в альфа-тесте по образованию «незаконных» гибридов альфа x альфа. Тип нарушения генетического материала, приведший к переключению типа спаривания, можно определить, анализируя фенотип незаконных гибридов.

Эффективность альфа-теста проверена нами при анализе мутагенной активности ряда химических соединений, ультрафиолетового излучения, а также при проведении альфа-теста на фоне мутаций по генам, контролирующим стабильность генетического материала.

### **Исследование генотоксичности ионов ртути методом «ДНК-комет» клеток человека**

**Стуклов С.В.**

*Учреждение РАМН Медико-генетический научный центр АМН РФ,  
Москва, Россия*

Ртуть и ее соединения определяются в больших концентрациях в среде мегаполисов и индустриальных центров. Ртуть оказывает как токсическое, так и генотоксическое действие на соматические и половые клетки, вызывая тяжелое поражение тканей, органов и систем организма, пороки развития и уродства, в том числе и наследуемые.

На лимфоцитах периферической крови человека исследована цито- и генотоксичность ацетилртути (АР). Выделенные в градиенте плотности лимфоциты инкубировали в среде с АР в концентрации от 2 до 15 мкМ в течение 1 часа. В части клеточных культур сразу определяли степень повреждения ДНК методом ДНК-комет, в другой части культур регистрировали долю нормальных, апоптотических и некротических клеток.

Показана линейная зависимость возрастания повреждений (одно- и двунитевых разрывов) ДНК от концентрации вещества (Х):

$$Y = 0,1959 + 0,04458 \times X; R^2 = 0,95; P = 0,005.$$

С ростом концентрации АР количество ДНК в препаратах ядер клеток линейно падает ( $Y = 103,97 + (-2,839) \times X; R^2 = 0,97; P = 0,002$ ), что связано с увеличением доли апоптотических ( $Y = 5,07 + 1,486 \times X; R^2 = 0,98; P = 0,001$ ) и некротических клеток ( $Y = 5,96 + 3,631 \times X; R^2 = 0,93; P = 0,007$ ), которые определяли визуально по характерным морфологическим признакам структуры флюоресцирующих ядер.

Плотность клеточной суспензии уменьшалась при росте концентрации АР:  
 $Y = 1337,13 + (62,989) \times X; R^2 = 0,93; P = 0,008.$

Полученные с помощью метода «ДНК-комет» данные свидетельствуют о цито- и генотоксическом действии ионов ртути на клетки человека, вызывающем разрывы ДНК, апоптоз и некроз клеток.

### **Оценка генетической безопасности ксенобиотиков на млекопитающих**

**Сычева Л.П.**

*ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия*

В настоящее время осознана необходимость обязательной оценки мутагенности ксенобиотиков, с которыми контактирует человек. Базовые подходы и принципы изучения мутагенных свойств хорошо разработаны и закреплены в Руководствах, принятых Международными организациями и многими странами. Однако анализ литературы показывает, что большинство исследований мутагенных свойств ксенобиотиков выполнено на моделях *in vitro*. Это особенно характерно для наноматериалов (НМ), которые изучены в единичных экспериментах на млекопитающих.

Основные отличия исследований *in vivo* и *in vitro* заключаются в том, что в последних не может быть учтена судьба ксенобиотиков в организме, так называемые этапы ADME (поступление, распределение, метаболизм и выведение). На каждом из них включаются системы защиты (регуляторные, клеточные и субклеточные), которые приводят к изменению (во многих случаях усилению) окончательного ответа организма на действующий фактор.

В предыдущие годы международные организации уделяли большое внимание разработке альтернативных (неинвазивных, *in vitro*) методов исследования токсичности различных факторов. Однако накопление экспериментальных данных привело к пониманию недостаточности такого подхода для оценки генетической безопасности. Российские ученые всегда отстаивали необходимость обязательных исследований различных факторов на млекопитающих для заключения об их безопасности для человека. Наконец, это положение закреплено в решении Европейского общества по мутагенам окружающей среды 2010 г.

В Институте разработан один из лучших подходов к такой оценке — полиорганный кариологический тест. Тест представляет собой изучение цитогенетической активности ксенобиотиков с учетом показателей пролиферации и апоптоза (количественный учет более 10 показателей) в большом наборе органов экспериментальных животных или человека, начиная от планирования исследования до заключения о генетической безопасности.

Тест использован при оценке генетической безопасности изолированного и комбинированного действия загрязнений атмосферного воздуха и воздуха рабочей зоны (симвастатина, диоксида азота, смеси продуктов алюмини-

ниевого производства), питьевой воды, полученной при разных способах водоподготовки, пестицидов (дибром-, трибромпропана, дибромтрихлорпропана), лекарственных препаратов (диоксилина, циклофосфамида) и т.п. Многие ксенобиотики не проявили мутагенной активности при наличии или отсутствии цитотоксического действия, однако, некоторые из них (продукты трансформации метиленового голубого, дезактивации иприта, люизита) проявили мутагенные свойства в экспериментах на млекопитающих, что послужило основанием для их запрета к использованию.

Данный подход имеет не только важное практическое, но и научное значение, являясь хорошим инструментом для изучения закономерностей токсического действия ксенобиотиков. Накопленный материал указывает на полимодальность зависимостей мутагенного эффекта от дозы и времени воздействия, органоспецифичность мутагенного эффекта, высокий эффект низких доз мутагенов. Эти особенности могут быть объяснены с позиций этапов ADME, процессов пролиферации и апоптоза.

Оценка органной специфичности мутагенного действия ксенобиотиков позволяет выявить генотоксичность «негенотоксичных» канцерогенов, как это было, например, с нитрозодиметил- и нитрозодиэтиламинами.

Важность оценки мутагенного действия в экспериментах на млекопитающих обусловлена также тем, что генотоксичность ксенобиотиков может быть связана с продуктами их трансформации, а также эндогенными соединениями, образующимися в ответ на воздействие, например, свободными радикалами или другими эндотоксинами. Это имеет особое значение при изучении так называемых «нейтральных» НМ.

### **Мониторинг возможных мутагенных компонентов окружающей среды в Армении**

*Тадевосян Н.С., Мурадян С.А., Хачатрян Б.Г., Геворкян Н.Б.,  
Джанджапанян А.Н.*

*Научно-исследовательский центр Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, Ереван, Республика Армения*

Вопросы сохранения и укрепления здоровья связаны с решением различных гигиенических вопросов и, в первую очередь, с охраной окружающей среды и ее оздоровлением, о чем свидетельствуют многочисленные публикации о неблагоприятных последствиях загрязнения окружающей среды различными химическими веществами на здоровье людей. Известно, что наиболее значимыми загрязнителями являются стойкие токсичные вещества — некоторые хлорорганические пестициды (ГХЦГ, ДДТ, ГХБ и др.), ПХБ, ПХДД, ПХДФ, а также тяжелые металлы и др. Эти соединения устойчивы к процессам деградации, обладают способностью к биоаккумуляции и биомагнификации, в результате чего могут накапливаться в значительных концентрациях в высших звеньях пищевых цепочек даже при низких уровнях их содержания в воздухе, воде и почве.

Среди различных химических компонентов окружающей среды антропогенного характера пестициды и минеральные удобрения рассматриваются обособленно с учетом специфики их использования, что и усиливает действие других этиологических факторов на здоровье населения. Тем не менее, их применение является необходимым условием для получения высоких урожаев, хотя и приводит к увеличению нагрузок на население, создавая реальную угрозу здоровью. Проявление неблагоприятного воздействия пестицидов формируется за счет обычных широко распространенных видов патологии, частота которых при агрохимических нагрузках повышается. Ряд пестицидов при поступлении в организм человека могут оказывать мутагенное действие, которое проявляется увеличением точечных мутаций и хромосомных aberrаций в соматических и половых клетках, приводящих к развитию новообразований, спонтанным abortionам и перинатальной гибели плода, врожденным аномалиям развития, бесплодию.

Вопросы изучения уровней загрязненности окружающей среды стойкими органическими загрязнителями (СОЗ) в равной мере актуальны и для Армении, которая является стороной ряда международных конвенций (Стокгольмская, Базельская, Роттердамская и др.). Исходя из этого, с целью исследования мутагенной активности факторов окружающей среды проведен мониторинг возможных мутагенных компонентов в водосборном бассейне крупных рек Армении — Воротан и Раздан. Изучены уровень стерильности образцов пыльцы дикорастущих растений этих районов и митотическая активность меристематических клеток корней *Allium* сера Z, выращенного на пробах воды, донных отложений, отобранных с вышеуказанных территорий. Изучены также уровни содержания ГХЦГ, ДДТ (ДДЕ, ДДД) и солей некоторых тяжелых металлов (Pb, Cu, Cd, Co, Cr и др.) в объектах окружающей среды изучаемого района. Необходимо отметить, что, несмотря на запрещение применения указанных хлорорганических пестицидов (ХОП), их остаточные количества продолжают регулярно определяться в отобранных образцах без существенной тенденции к снижению. Достоверного повышения стерильности пыльцы дикорастущих растений отмечено не было. Однако отмечалось понижение митотической активности меристематических клеток корней *Allium* сера Z, выращенного на пробах воды и донных отложений из мест, близких к энергетическим объектам (ГЭС) и населенным пунктам, что также коррелировало с обнаруживаемыми уровнями ХОП.

Известно, что в оборудовании энергетического сектора республики используются технические масла, возможно содержащие ПХБ, относящиеся к СОЗ и представляющие опасность для здоровья человека и окружающей среды. О значительном загрязнении поверхностных вод и донных отложений ПХБ свидетельствуют и результаты проведенных в республике исследований.

Вышеизложенное диктует целесообразность продолжения мониторинга уровней загрязнения окружающей среды СОЗ с целью разработки мер по снижению их выбросов.

## **Оценка риска репродуктивного здоровья работниц предприятий по производству пищевых продуктов**

**Талиева Г.Н., Сраубаев Е.Н., Абдрахманов М.А.,  
Ашрепова С.О., Лаптева Л.И.**

*Карагандинский государственный медицинский университет,  
Республика Казахстан  
Бурабайский районный филиал АО ЦСЭЭ КГСЭН МЗ РК, Kokshetau,  
Республика Казахстан*

Используя опыт гигиены, эпидемиологии и токсикологии, оценка риска позволяет дать количественную характеристику вредного действия на организм человека. Оценка риска не исключает, а дополняет традиционные гигиенические нормативы, в основе которых лежит установление порога вредности.

По данным Измерова Н.Ф. (1999), критериями оценки профессионального риска могут быть риск для жизни и здоровья при остром действии фактора экстремальных уровней, риск развития одного или нескольких профзаболеваний с разной степенью нетрудоспособности и медико-социальным ущербом риск болезней многофакторной этиологии, связанных с работой и отражающих по существу дискомфортные условия труда.

Изучены условия труда и их влияние на здоровье работниц пищевых предприятий по производству хлеба и хлебобулочных изделий, молока и молочных продуктов, расположенные в г. Караганде.

Результаты исследования позволили выделить две специфические особенности условий труда, свойственные пищевой промышленности: показатели микроклимата и интенсивность физических нагрузок. Условия труда на пищевых предприятиях в соответствии с «Гигиеническими критериями» квалифицированы как вредные (3.2 класс). Ранжирование полученных данных, а также факт занятости в основных профессиях исключительно женщин, определил целесообразность оценки риска репродуктивного здоровья работниц.

Выявлено, что более половины работающих на пищевых предприятиях женщин репродуктивного возраста имеют гинекологическую патологию. У работниц на предприятиях по производству хлеба и хлебобулочных изделий распространенность гинекологических заболеваний выше, чем у работниц пищевых предприятий по производству молока и молочных продуктов.

Анализ структуры гинекологической патологии выявил, что наиболее часто диагностировались воспалительные заболевания (у трети части работниц). У работниц молокозавода она достоверно ниже ( $p<0,01$ ), чем у женщин, работающих в условиях нагревающего микроклимата предприятий по производству хлеба и хлебобулочных изделий. Это подтверждает мнение ряда авторов, что данный фактор, снижающий защитные функции организма, способствует развитию воспалительного процесса в органах малого таза, особенно в сочетании с неудобной вынужденной рабочей позой «стоя».

Поскольку соблюдение традиционного гигиенического нормирования условий труда на пищевых предприятиях не всегда возможно, необходим поиск новых форм защиты репродуктивного здоровья работающих женщин от действия неизбежных неблагоприятных производственных факторов с учетом их потенциального риска.

### **Риск возникновения**

### **профессионально обусловленных онкологических заболеваний у работниц химического производства**

**Тараненко Л.А., Малютина Н.Н.**

*ГОУ «ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера» Росздрава, Пермь, Россия*

Химическое производство — перспективная, постоянно развивающаяся отрасль со сложным технологическим циклом производства. Вещества и изделия, получаемые в данном виде производства, находят широкое применение во многих отраслях промышленности. Женщины, занятые в химическом производстве, подвергаются воздействию целого ряда химических веществ.

Наше исследование направлено на изучение риска развития профессионально обусловленных онкологических заболеваний у работниц, работающих в условиях воздействия химических факторов. На изучаемом предприятии работницы контактируют с химическими веществами, которые по классификации производственных канцерогенов не являются веществами с доказанной канцерогенной активностью для человека. Это: метанол технический, уротропин технический, пентаэритрит технический, формалин технический, концентрат карбамидоформальдегидеский, формиат натрия технический, полиамид и пр. ПДК и ПДУ данных веществ на рабочем месте не превышают норму.

Обследовано 504 женщины в возрасте от 24 до 58 лет, стаж работы от 3 до 18 лет. Выявлено, что у 50% женщин имеется патология, относящаяся к предраковым фоновым заболеваниям. Миома матки выявлена у 25,7% женщин, мастопатии — у 15%, эрозия шейки матки — у 5%, онкопатология составляет 4,2% и представлена раком шейки матки, раком молочной железы. При этом у 65% работниц отмечаются различные нарушения менструально-го цикла. Имеют место также ранний климакс хирургического (на фоне кистообразования и аденомиоза) и нехирургического генеза, бесплодие, спаечный процесс органов малого таза, воспалительные заболевания половой сферы. С увеличением стажа работы процент женщин с фоновыми заболеваниями увеличивается.

Наблюдаемые у работниц химического производства, экспонированных к химическим веществам, нарушения менструального цикла, учащение гинекологической патологии могут быть результатом гормональных изменений. Известно, что опухоли репродуктивной системы гормонально зависи-

мы. При многих онкозаболеваниях профессионального генеза эндокринная система вовлекается в патологический процесс и оказывает влияние на его течение. У изучаемой группы женщин болезни эндокринной системы составляют до 20%, среди них зоб, гипотиреоз, сахарный диабет, онкопатология щитовидной железы, гипоталамический синдром.

Таким образом, можно предполагать, что заболеваемость профессиональным раком и профессионально-обусловленными опухолями имеют прямую зависимость от уровня и стажа воздействия химических факторов. В связи с этим необходимо вести постоянный мониторинг состояния производственной среды, проводить анализ индивидуальных доз в рамках оценки профессионального риска, особенно для стажированных работниц, и на основании этого разрабатывать комплекс организационных, гигиенических и медико-профилактических мероприятий, направленных на снижение рисков возникновения онкологических заболеваний, а также своевременное выявление, лечение и реабилитацию работников с повышенным риском онкологических заболеваний.

### **Социально-экономические проблемы филогенеза человеческого капитала в Украине**

*Тархов П.В., Кругляк А.П., Опара Т.В., Сартави М.В.*

*Сумський державний університет, Республіка Україна*

До 2008 г. экономика окружающей среды в СНГ учитывала, в основном, ущерб от загрязнения атмосферы и продуктов питания, который составлял 12 млрд долл. в год по Украине. В 2009 г. из-за ущерба от загрязнения питьевой воды общий ущерб составил 21 млрд долл. в год. В мировой экономической науке одним из основных ущербов человеческому капиталу в развивающихся странах считается распространенность инфекций и их проявление в виде диареи. Однако в условиях Украины остро актуализировались проблемы формирования конкурентоспособности человеческого капитала в связи с распространением фальсификации продуктов питания, одежды, отделочных материалов и мебели, вызывающие дополнительные эффекты снижения здоровья. Кроме того, в гигиене труда отсутствуют количественные оценки психологического дискомфорта (выгорание, снижение когнитивности, потеря предприимчивости и прочие последствия потери трудовой мотивации), вызываемые неоправданным несоответствием производственной нагрузки и оплаты труда, а также снижением в целом уровня жизни наемного персонала и их семей (нищета работающих), особенно в малом бизнесе, где отсутствует оплата больничных отпусков и другие социальные гарантии.

Снижение материального уровня жизни вызвано резкой небывалой дифференциацией в уровне доходов различных категорий населения. При этом так называемая «потребительская корзинка», из расчета которой про-

ходит оплата труда и всех других компенсаций, не обеспечивает даже уровень физиологического выживания. Второй стороной отрыва от международных исследований в экологической экономике человеческого капитала является отсутствие исследований о механизмах связи отрицательных изменений в человеческом капитале и формировании генетического статуса, включая его интеллектуальный уровень.

Таким образом, новая функция социально-экологического ущерба от загрязнения и деградации окружающей среды включает в себя все основные факторы воздействия и основные показатели здоровья и имеет вид:

$$Y = f(A, B, \Pi, I, H);$$

$A = A_{AB} + A_{BP}; B = B_{CH} + B_{GN}; \Pi = \Pi_3 + \Pi_F; H = H_\Pi + H_M,$   
где  $Y$  — социально-экологический ущерб;  
 $A$  — ущерб от загрязнения атмосферного воздуха;  
 $B$  — ущерб от загрязнения воды;  
 $\Pi$  — ущерб от загрязнения продуктов питания;  
 $I$  — ущерб от снижения интеллекта;  
 $A_{AB}$  — ущерб от загрязнения атмосферного воздуха;  
 $A_{BP}$  — ущерб от загрязнения воздуха внутренних помещений;  
 $B_{CH}$  — ущерб от загрязнения воды в сельской местности;  
 $B_{GN}$  — ущерб от загрязнения воды в городах;  
 $\Pi_3$  — ущерб от загрязнения продуктов питания;  
 $\Pi_F$  — ущерб от фальсификации продуктов питания;  
 $H_\Pi$  — психологический ущерб (потеря мотивации);  
 $H_M$  — ущерб от низкого материального благополучия.

Именно эти новые угрозы для конкурентоспособности национального человеческого капитала ( $\Pi_F$ ,  $I$ ,  $H_\Pi$ ,  $H_M$ ) требуют разработки количественный показателей их проявления в геноме нации для экономической интерпретации с целью определения необходимого уровня затрат на социально-экономическое развитие нации. Приведенный к 2010 г. ущерб без учета этих эффектов составляет 30 млрд долл. в год.

Адекватные этой функции экономические методы расчета ущербов нами уже разрабатываются. Мы оставляем прямой счет по эмпирическим методикам для оценки эколого-экономической ситуации по конкретным средами, для оценки микроэкономических изменений отдельных объектов и районов. Для оценки изменения человеческого капитала в регионе и в национальных масштабах переходим к расчету макроэкономических показателей, ВВП, ВНП, НД и др. Кроме того, проводим исследования по оценке эффективности формирования человеческого капитала в дошкольном возрасте. Учитывая почти полувековой опыт сотрудничества наших научных школ, рассчитываем на конструктивное взаимодействие.

## **Применение молекулярно-генетических методов исследования для оценки адаптационных возможностей юных спортсменов**

**Топанова А.А.<sup>1</sup>, Гольберг Н.Д.<sup>2</sup>, Якубова И.Ш.<sup>1</sup>, Чернякина Т.С.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная медицинская академия

им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры, Санкт-Петербург, Россия

Современная система подготовки спортсмена характеризуется высокими соревновательными и тренировочными нагрузками. Физические нагрузки, как один из факторов окружающей среды, изменяют уровень экспрессии генов. При не соответствии генетической предрасположенности к направленности физических нагрузок, интенсивности и длительности мышечной деятельности снижается скорость адаптации, замедляется рост спортивного мастерства, нарушается метаболизм и ухудшается здоровье спортсмена. Особенно быстро эти нарушения проявляются у спортсменов, имеющих мутации в генах «тригерах», запускающих патологические процессы и нарушения клеточного гомеостаза.

**Цель исследования** — установить генетическую предрасположенность юных спортсменов к заболеваниям обмена веществ.

Обследованы 2 группы юношей: 232 спортсмена 13–17 лет спортивной квалификации 1 юношеский разряд — МСМК и 367 учащихся школ из различных учебных заведений г.Санкт Петербурга (для сравнения распределения частот генотипов в популяции).

Генетическую предрасположенность спортсменов к мультифакториальным заболеваниям обмена веществ изучали с помощью анкетного опроса и молекулярно-генетического анализа. Полиморфизм генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции. Подбор генов осуществлялся по способности быть «тригерами» заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, и повлиять на энергообеспечение мышечной деятельности (*PPARA*, *PPARG*, *UCP2*, *UCP3*) и деятельность сердечно-сосудистой системы (*ACE*).

Анализ анкетных данных показал, что 18,6% спортсменов имеют в семейном анамнезе сахарный диабет и 8,4% — ожирение. Наиболее распространеными среди пробандов 1–2 степени родства оказались заболевания сердечно-сосудистой системы: в 30,5% случаев гипертоническая болезнь и в 23,1% — ишемическая болезнь сердца.

Согласно данным литературы, генотип DD по гену *ACE*, встречавшийся у 24,9% спортсменов и 25,2% детей и подростков контрольной группы, ассоциирован с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка, высокими уровнями глюкозы крови и интолерантностью к глюкозе, наиболее выраженной у мужчин. Гены разобирающихся протеинов (*UCP2* и *UCP3*) являются основными регуляторами накопления и расхода энергии, что определяет наличие избыточной массы тела, кроме того, полиморфизм этих генов связан с нарушением обмена углеводов и предрасположенностью к развитию сахарного диабета 2

типа. Генотип Val/Val по гену *UCP2* встречался у 22% спортсменов; генотип ТТ по гену *UCP3* наблюдался у 6,6% спортсменов. В контрольной группе генотип Val/Val по гену *UCP2* встречался у 13,9%, а генотип ТТ по гену *UCP3* — у 5,4%. Анализ распределения полиморфизмов гена *PPARA* показал, что 4,1% обследованных спортсменов и 3,8% детей и подростков контрольной группы имеют генотип СС, который ассоциируется с нарушением обмена липидов и развитием атеросклероза. Pro/Pro полиморфизм по гену *PPARG* связывают с предрасположенностью к сахарному диабету 2-го типа, он был обнаружен у 69,7% спортсменов и 73% представителей контрольной группы.

В контрольной группе сочетания «неблагоприятных» генотипов имели 29,9% обследованных, а среди спортсменов — 33,2%. Эти данные свидетельствуют о необходимости акцентировать особое внимание на спортсменах с сочетанием нескольких полиморфизмов генов, поскольку именно для них опасность нарушения обменных процессов наиболее высока.

Использование новейших ДНК-технологий при выборе вида спорта и адекватного режима тренировок позволит повысить адаптацию к высокой мышечной нагрузке и сохранить здоровье юных спортсменов.

### **Оценка суммарной мутагенной активности сточных вод, обработанных дезинфициантами**

*Трешкова Т.С., Дудчик Н.В., Дроздова Е.В.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь*

Обеззараживание сточных вод, опасных в эпидемическом отношении, на заключительном этапе очистки является одной из эффективных мер предупреждения распространения инфекционных заболеваний водного происхождения. Поскольку применение традиционного способа — хлорирования — повышает угрозу здоровью населения и окружающей среде в связи с потенциально высоким риском образования галогенсодержащих соединений в поверхностных водных объектах, обладающих, в том числе мутагенной и канцерогенной активностью, в настоящее время актуален вопрос более широкого применения экологически безопасных и эффективных способов обеззараживания сточных вод.

Целью работы было изучение суммарной мутагенной активности сточных вод, обработанных дезинфициантами, альтернативными хлорированию — препаратами на основе гипохлорита натрия, перекиси водорода и надуксусной кислоты.

Изучение суммарной мутагенной активности образцов сточных вод, обработанных изучаемыми дезинфициантами в различных концентрациях, проводили с применением теста Эймса в соответствии с методическими указаниями по экспериментальной оценке суммарной мутагенной активности загрязнений воздуха и воды (Москва, 1990), Руководства по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных веществ (Женева, 1989), методическим указа-

ниям по методам первичного выявления генетической активности загрязнителей среды с помощью бактериальных тест-систем (Москва, 1985).

В качестве биотестов использовали стандартные плазмидные штаммы *Salmonella typhimurium TA 98, TA 100* для тестирования мутаций типа сдвига рамки считывания и с заменой пар оснований соответственно без системы метаболической активации (без микросомальной фракции S-9) *in vitro*. Необходимым условием возможности учета результатов данного эксперимента считали наличие мутагенного эффекта в вариантах позитивных контролей для всех тестерных штаммов. В качестве чистого контроля, позволяющего установить фоновый уровень мутаций, использовали стерильную дистиллированную воду. Результаты исследований представлены в таблице.

Таблица  
Результаты оценки суммарной мутагенной активности  
сточных вод, обработанных дезинфициантами

Концентрация дезинфицианта, мг/л	Количество ревертантов		
	Гипохлорид натрия	Перекись водорода	Перекись водорода + надуксусная кислота
<i>Salmonella typhimurium TA 98</i>			
0		68±3	
1	80±10	84±19	75±14
3	68±7	90±13	70±15
5	76±10	87±19	76±18
7	Бактерицидный эффект	56±13	75±11
Этидиум бромид		2035	
Фоновый уровень		63±7	
<i>Salmonella typhimurium TA 100</i>			
0		71±19	
1	74±16	64±32	61±8
3	87±9	72±7	77±6
5	80±14	74±12	69±11
7	Бактерицидный эффект	74±8	71±7
Азид натрия		1889	
Фоновый уровень		61±5	

В результате исследований не выявлена суммарная мутагенная активность сточных вод, обработанных препаратами гипохлорида натрия, перекиси водорода, перекиси водорода и надуксусной кислоты, так как количество колоний ревертантов установлено в пределах спонтанного (фонового) уровня для данных штаммов.

## **Канцерогенная опасность для работающих в целлюлозно-бумажной промышленности**

**Унгуряну Т.Н.**

*Северный государственный медицинский университет  
Управление Роспотребнадзора по Архангельской области, Архангельск, Россия*

В условиях современных городов популяции людей взаимодействуют с широким комплексом средовых факторов, во многом определяющих неблагоприятные изменения со стороны здоровья. Современные условия труда работающих в целлюлозно-бумажной промышленности относятся к категории вредных и опасных. Ведущим неблагоприятным фактором, определяющим условия труда, занятых процессами варки и промывки целлюлозы, является загрязнение воздуха рабочей зоны комплексом вредных химических веществ.

По мнению ряда исследователей, манифестным маркером экологического неблагополучия окружающей среды, в первую очередь, является патология легких. Особую тревогу вызывает возрастание числа больных раком легкого, который по распространенности у мужчин занимает первое место.

Цель работы — изучить особенности распределения первичной заболеваемости раком легкого у мужского населения трудоспособного возраста в промышленных городах Архангельской области, уровни канцерогенного риска для работающих в целлюлозно-бумажном производстве.

Проведено экологическое эпидемиологическое исследование по изучению инцидентности рака легких у мужского населения в пяти промышленных городах Архангельской области. Информационную основу составили данные о первичной заболеваемости раком (МКБ-10, С-34.0) за 1982—2004 гг. Выполнена оценка профессионального риска для здоровья работающих от химических веществ, загрязняющих воздух рабочей зоны ОАО «Архангельского целлюлозно-бумажного комбината» (АЦБК). Материалами исследования послужили протоколы контроля факторов производственной среды рабочих мест ОАО «АЦБК» за 2005—2006 гг.

Анализ распределения частот первичной заболеваемости раком легкого в возрастной структуре мужского населения показал, что в городах Коряжме и Новодвинске, где в целлюлозно-бумажной промышленности занято 30% трудоспособного населения и более, уровень заболеваемости раком легкого у мужчин в средних возрастных группах 30—39 лет, 40—44 года, 45—49 лет, 50—54 года статистически значимо превышал уровень заболеваемости в городах Котласе и Северодвинске, где промышленность представлена другими видами производства. Кроме того, к особенностям распределения первичной заболеваемости раком легкого у мужчин в промышленных городах Архангельской области относятся и высокие темпы роста патологии за многолетний период в трудоспособном возрасте в монопромышленных городах с развитой целлюлозно-бумажной промышленностью.

ОАО «АЦБК» является крупнейшим предприятием лесохимической отрасли на Северо-Западе России. Среди исследуемых веществ канцерогенным дей-

ствием обладают бензин, оксид хрома, свинец, стирол и формальдегид, содержание которых изучалось в атмосферном воздухе 14 рабочих мест. Высокие уровни индивидуального канцерогенного риска (более  $1 \times 10^{-3}$ ) выявлены на рабочих местах гуммировщика металлоизделий ( $151,2 \times 10^{-3}$ ), мойщика бочек ( $87,5 \times 10^{-3}$ ), сливщика-разливщика ( $87,5 \times 10^{-3}$ ), электргазосварщика ( $12,0 \times 10^{-3}$ ), плавильщика металлов и сплавов ( $10,5 \times 10^{-3}$ ) и клеевара ( $1,8 \times 10^{-3}$ ).

В связи с выявленными особенностями инцидентности рака легкого у мужчин трудоспособного возраста с большой вероятностью можно предположить, что целлюлозно-бумажная промышленность является одним из компонентов достаточной причины рака легкого. Высокие уровни индивидуального канцерогенного риска (более  $1 \times 10^{-3}$ ) на шести рабочих местах ОАО «АЦБК» обусловлены загрязнением воздуха рабочей зоны бензином и оксидом хрома.

### **Гигиеническое нормирование качества атмосферного воздуха: генетическая безопасность**

**Филонов В.П., Соколов С.М., Науменко Т.Е.**

*ГУ Республиканский научно-практический центр гигиены,  
Минск, Республика Беларусь*

В результате повышения мутагенного, радиоактивного, химического, физического загрязнения окружающей среды может возрастать количество генетических нарушений, иммунодефицита, дефектов генофонда. Экологически индуцированные заболевания характеризуются множественностью видов патологии и поражают особо чувствительных лиц. По состоянию на 15 марта 2010 г. Химической реферативной службой (Chemical Abstracts Service — CAS) зарегистрировано 52 429 231 органических и неорганических веществ и 61 688 865 биополимеров. Около 50 тыс. новых регистрационных номеров CAS добавляется каждую неделю.

Такое разнообразие химических элементов, соединений, полимеров, нуклеотидов, или аминокислот, минералов, солей, смесей и сплавов диктует необходимость разработки ускоренных методов расчетной оценки токсичности и опасности химических веществ, которые позволяют оперативно получать предварительные параметры токсичности и на их основе рассчитывать безопасные уровни воздействия.

Обновление и реформирование системы расчетных методов установления ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) и класса опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест; разработка новых и систематизация разработанных формул для расчета ОБУВ химических соединений и сложных многокомпонентных смесей; расширение базы данных по идентификации химических соединений; внесение дополнительных сведений, необходимых для разработки ОБУВ и класса опасности химических веществ является актуальным направлением исследований по проблемам обеспечения генетической безопасности окружающей среды.

В последние годы на основании обновленного алгоритма установления гигиенических нормативов качества атмосферного воздуха расчетным методом разработаны ОБУВ и класс опасности метиловых эфиров жирных кислот, рапсового масла (при производстве биодизельного топлива из рапсового масла); класс опасности глицерина; класс опасности калий хлорида; проведено обоснование ПДК твердых частиц суммарно и фракций твердых частиц аэродинамическим диаметром 2,5 и 10 микрон; разработана дифференцированная по времени осреднения ПДК озона (1 час и 8 часов); ОБУВ и класс опасности в отношении 2-бутоксиэтилацетата, диметилэтиламина, дизононил-фталата, n-парафина.

По заданию ГНТП «Экологическая безопасность» проведено обоснование единых ПДК для групп веществ с однотипным характером биологического действия и близкими физико-химическими параметрами — для соединений металлов (ртуть, олово, барий, цинк, кадмий, медь, натрий), ряда соединений стойких органических загрязнителей (бромалканы, бромфеноны, ксиолы, диоксины).

В рамках ОНТП «Медицинская экология и гигиена» проведены теоретические исследования по оценки надежности и объективности величин ОБУВ умеренно опасных и мало опасных вредных веществ, не обладающих специфическим действием. При обосновании выбора веществ для трансформирования ОБУВ в разряд ПДК приоритетом служил факт наличия класса опасности вещества. Разработан алгоритм создания баз физико-химических свойств и токсикологических параметров веществ, подлежащих трансформированию гигиенических нормативов. Системный анализ всего спектра токсикометрических параметров, референтных доз и концентраций, уровней приемлемых рисков, ПДК загрязняющих веществ в воде, почве, воздухе рабочей зоны, ПДК веществ аналогичного ряда, классов опасности позволил обосновать величины ПДК, дифференцированные по времени осреднения, а также классы опасности для 90 химических веществ.

**Влияния пестицида каратэ  
на уровень нуклеиновых кислот в субклеточных фракциях печени  
и слизистой оболочки тонкой кишки  
и корекция его введением пиридоксина и отвара плодов шиповника**

**Хамракулова М.А., Садиков У.А.**

*НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний*

*МЗ Республики Узбекистан, Ташкент*

*Узбекский государственный институт физической культуры*

Цель работы — проследить за изменениями содержания нуклеиновых кислот в разных участках клетки: ядерной, митохондриальной фракциях, надосадочной жидкости печени и слизистой тонкой кишки при остром и хроническом отравлении лабораторных животных пестицидом каратэ.

При изучении содержания ДНК, РНК в субклеточных фракциях печени и слизистой оболочки тонкой кишки при остром отравлении животных пестицидом каратэ установлено, что через сутки после однократного воздействия каратэ в дозе 47 мг/кг (3/4 ЛД<sub>50</sub>) уровень РНК в гомогенате, ядрах и надосадочных жидкостях печени снижается в среднем на 74—91%. Аналогичное явление происходит и на вторые сутки отравления, но содержание РНК в надосадочной жидкости в большей степени изменяется, чем в первый день исследования.

Содержание РНК в слизистой оболочке тонкой кишки в первые двое суток уменьшается, и на 7-й и 15-й день отравления уровень ее приближается к контрольной группе, но не восстанавливается до нормы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что пестицид каратэ в указанных условиях эксперимента оказывает выраженное влияние на уровень ДНК в гомогенатах, ядрах, надосадочной жидкости печени и слизистой оболочки тонкой кишки. При этом пестицид вызывает резкое снижение уровня ДНК в изучаемых биосредах в превые двое суток, особенно это выражено в гомогенатах, надосадочной жидкости печени и тонкой кишки.

Установлено, что каратэ при хроническом воздействии в дозе 3,2 мг/кг (1/20 ЛД<sub>50</sub>) на животных оказывает выраженное влияния на содержание нуклеиновых кислот. Действительно, при хроническом отравлении пестицидом группы пиретроидов отмечено резкое снижение уровня РНК и ДНК в гомогенате, ядрах и надосадочной жидкости печени и слизистой тонкой кишки во всех сроках (120 дней) исследования.

Количество РНК в изучаемых биосредах печени на каждый срок (30-й, 60-й, 90-й, 120-й день) исследования уменьшалось в гомогенате до 66, 47, 55%, в ядерных фракциях — до 64—62,5%, надосадочной жидкости — до 52,6—48%, а в слизистой тонкой кишки — до 58,6; 64,6; 58,6; 55,6% соответственно срокам исследований.

Уровень ДНК при хроническом отравлении животных в указанных сроках в субклеточных фракциях печени и слизистой тонкой кишки уменьшался от 20 до 55%. Особенно резкое снижение РНК наблюдалось в надосадочной жидкости печени.

Таким образом, при остром и хроническом отравлении пестицидом каратэ наблюдается снижение уровня ДНК и РНК во всех фракциях печени и слизистой тонкой кишки, которое зависит от степени изменений и вводимой дозы, продолжительности воздействия и от исследуемой биосреды и свидетельствует о возможности нарушения синтеза ДНК и РНК.

## **Модель для прогноза канцерогенности производных бензола на основе квантово-химического рассмотрения**

**Харчевникова Н.В., Жолдакова З.И.**

*ФГБУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина МЗиСР РФ, Москва, Россия*

Исследования канцерогенной активности связаны с длительными, трудоемкими и дорогостоящими экспериментами на животных. Поэтому прогноз канцерогенности является актуальной задачей. Так, согласно информации из базы данных CPDBase и литературных источников, некоторые производные бензола обладают канцерогенной активностью. В данной работе разработана модель для прогноза канцерогенной активности одно- и двукратно замещенных производных бензола с использованием оксеноидной модели действия цитохрома P450 и квантово-химических расчетов.

Гипотеза состояла в том, что скорость биотрансформации, токсичность и канцерогенность замещенных бензолов определяются стабильностью интермедиата реакции ароматического гидроксилирования под действием цитохрома P450, содержащего один тетраэдрически координированный атом углерода в кольце. В качестве параметра использовали рассчитанные квантово-химическим методом МПДП минимальные для каждого соединения разности полных энергий соединений и их интермедиатов  $\Delta E_{\min}$ .

Ранее показано, что чем легче происходит образование интермедиата, т.е. чем меньше значение параметра, тем выше острая токсичность соединения. С другой стороны, легкое образование интермедиата и, следовательно, интенсивное гидроксилирование определяют отсутствие канцерогенности соединений. Данные о канцерогенных свойствах замещенных бензолов взяты из базы данных The Carcinogenic Potency Database (CPDB) и базы данных TOXNET. Для однократно замещенных бензолов определено граничное значение параметра  $\Delta E_{\min}$ , позволяющее отделить канцерогенные соединения от неканцерогенных:

- соединения с  $\Delta E_{\min} < 0,17$  эВ. Окисление бензольного кольца в этих соединениях сильно активировано, по сравнению с бензолом, и фенолы должны образовываться легко. Все соединения этой группы не канцерогенны, и окисление бензольного кольца проявляется, таким образом, путем «детоксикации». Под детоксикацией в данном контексте понимается процесс, препятствующий проявлению канцерогенной активности;
- соединения, для которых  $0,17 < \Delta E_{\min} < 0,20$  эВ, причем сам бензол находится в этой группе. Здесь окисление соединений только слабо активировано по отношению к бензолу, если  $\Delta E_{\min} < 0$  или даже деактивировано, если  $\Delta E_{\min} > 0$ . В этой группе имеется много канцерогенных соединений. Причиной этого является низкая скорость «детоксикации». Заметим, что в ряду алкилпроизводных только метил- и этилзамещенные бензолы обладают канцерогенной активностью, вероятно, потому, что ферментное окисление длинной алкильной цепи является еще одним механизмом «детоксикации».

Для 51 двукратно замещенных бензолов значения  $\Delta E_{\min}$  варьируют между 0,83 и 0,55 eV. Опять все соединения могут быть разделены на те же две группы в соответствии со значениями  $\Delta E_{\min}$ . Граничное значение параметра составляет 0,18 eV, т.е. практически совпадает с граничным значением для монозамещенных бензолов. В случае нитрозамещенных бензолов классификация уточнена с использованием параметра  $\Delta E_N$ , представляющего собой разность энергий нитрениевых ионов и фенилгидроксиламинов и характеризующего биоактивацию в процессе восстановления нитро группы и окисления аминогруппы.

Получена линейная дискриминантная функция, позволяющая с использованием этих двух параметров с точностью 84,6% отделить канцерогенные нитрозамещенные бензолы от неканцерогенных.

### **Результаты цитогенетического обследования работников предприятий повышенной химической опасности**

*Харченко Т.В.<sup>1,2</sup>, Аржавкина Л.Г.<sup>1</sup>, Иванов М.Б.<sup>1</sup>, Яценок А.В.<sup>1</sup>,  
Говердовский Ю.Б.<sup>1</sup>, Крючкова А.С.<sup>1</sup>, Синячкин Д.А.<sup>1</sup>, Сосюкин А.Е.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ГОУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> НИИ промышленной и морской медицины ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

Предприятия, занимающиеся хранением и уничтожением высокотоксичных химических веществ, являются источниками повышенной химической опасности. Хранение и утилизация токсичных химикатов может представлять серьезную угрозу для здоровья людей, профессиональная деятельность которых связана с реальной возможностью хронического воздействия токсикантов в широком диапазоне доз.

Высокая чувствительность генетического аппарата клетки к действию самых разнообразных факторов окружающей среды, в том числе и химических, делает анализ частоты и спектра хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах периферической крови универсальным индикатором повреждающего воздействия. В работе приводятся результаты исследования частоты и спектра ХА у 49 чел. из числа персонала объектов повышенной химической опасности, деятельность которых связана с процессом хранения и уничтожения токсичных химикатов. Контрольную группу составили 52 чел., не имевших контактов с химическими веществами, за исключением применяемых в быту, и ионизирующими излучениями, за исключением плановых медицинских исследований.

Анализировали все виды хромосомных aberrаций, распознаваемые без кариотипирования, статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни.

Установлено, что обследованные лица имели уровень ХА, значимо превышающий аналогичные показатели в контроле. Общая частота ХА (в процентах к числу проанализированных метафаз) в обследованной группе составила

$6,49 \pm 0,54$  против  $1,57 \pm 0,21$  в контрольной группе (различия достоверны при  $p < 0,001$ ). Повышение общей частоты ХА произошло в основном за счет увеличения частоты одиночных фрагментов ( $5,12 \pm 0,47$  против  $1,17 \pm 0,18$ ). У персонала предприятий повышенной химической опасности выявлены также отсутствующие в контроле межхромосомные хроматидо-хроматидные обмены ( $0,19 \pm 0,06$ ). Частота нестабильных обменных двухударных ХА (дицентрики, кольца) у обследованного контингента составила  $0,18 \pm 0,07$  и достоверно ( $p < 0,05$ ) отличалась от частоты подобных нарушений в группе популяционного контроля ( $0,03 \pm 0,02$ ). Стабильные ХА, наблюдаемые как атипичные монодицентрики, также достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще встречались у работников производства ( $0,1 \pm 0,04$  против  $0,01 \pm 0,01$  в контрольной группе).

Характерной особенностью обследованной группы являлась высокая частота встречаемости кольцевых хромосом ( $0,07 \pm 0,03$ ), которые являются крайне редким типом ХА, а также наличие клеток, содержащих 2 ХА и более. Частота лиц, несущих кольцевые хромосомы и/или мультиаберрантные клетки, достоверно ( $p < 0,001$ ) отличалась от носительства таких аберраций в группе сравнения.

При анализе зависимости цитогенетических показателей от характера производства ( заводы по уничтожению высокотоксичных химикатов и предприятия, занимающиеся хранением этих токсициантов) выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости парных фрагментов у персонала объектов хранения ( $0,61 \pm 0,19$  vs  $1,19 \pm 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), по остальным показателям статистически значимых различий не наблюдалось.

Таким образом, цитогенетическое обследование работников предприятий повышенной химической опасности показало, что, независимо от характера производства, данная категория лиц подвергается мощному мутагенному воздействию, и этот факт требует пристального внимания и исследования.

### **Экспериментальные фармакокинетические исследования соединений, содержащих тяжелые элементы, в биопробах**

**Хохлов В.Ф., Шейно И.Н., Кулаков В.Н., Липенгольц А.А.,  
Слободянник И.И., Ижевский П.В., Федотов Ю.А.**

**Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна  
ФМБА России, Москва, Россия**

Цель работы – изучение фармакокинетики соединений, содержащих тяжелые элементы. Исследована фармакокинетика двух соединений, содержащих гадолиний и висмут.

Использован метод рентгенофлюоресцентного анализа (анализатор Х-арт М ООО «Комита», Санкт-Петербург). Указанный метод изучения количественного и качественного определения элементов в организме можно также использовать для скрининговой оценки и мониторинга мутагенов окружающей среды, а также для исследования элементного содержания в

организме работников как *in vitro*, так и *in vivo*. Исследование проводилось на здоровых мышах серии СВАхВ1.

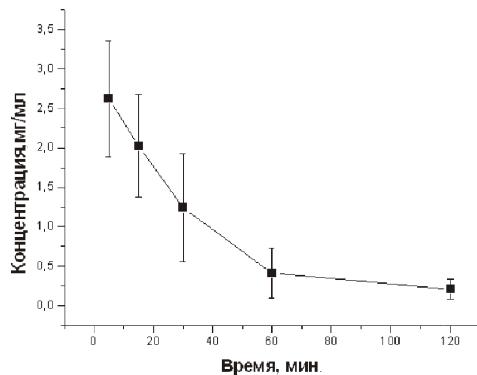
Объем вводимого препарата составлял 0,1 мл. Через промежутки времени в 5, 15, 30, 60, 120 мин после введения препарата мышей декапитировали. Количество животных на одну временную точку составляло не менее 3 животных. Общее количество животных, задействованных в исследовании, составило 30. Исследовали следующие биологические образцы: место введения препарата, кровь, почки, моча, головной мозг, мышца и печень.

С использованием разработанных нами методик измерения биологических образцов и первичной обработки полученных данных выявлены зависимости изменения концентрации элементов от времени экспозиции. Пример приведен на рисунке. Период полувыведения  $T_{1/2}$  препаратов из тканей при внутримышечном введении равен  $(23 \pm 5)$  мин; основной путь выведения препарата — с мочой через почки; препараты не накапливаются в жизненно важных органах и тканях организма; в течение 2 ч после введения исследуемые препараты практически полностью выводятся из организма.

Таким образом, предложенную методику рентгено-флюоресцентного анализа можно использовать для проведения экспериментальной фармакокинетической оценки препаратов.

Исследуемые препараты прошли скрининговый отбор для целей фотонзахватной терапии, и сейчас ведется их фармакокинетическое изучение, а полученные данные используются в дальнейших исследованиях в области фотонзахватной терапии.

Предложенную методику можно использовать для количественного и качественного определения содержания элементов в образцах биологических тканей (*in vitro*), а также при разработке соответствующего оборудования и создания методики определения содержания элементов, содержащихся в составе мутагенов «*in vivo*».



Изменение концентрации гадолиния в биологических пробах в зависимости от времени после введения препарата

**Фенотипический полиморфизм  
биохимических и иммунологических показателей  
состояния здоровья в гигиенических исследованиях**

**Хрипач Л.В., Гришин Д.А., Кириллов А.В., Маковецкая А.К.,  
Федосеева В.Н., Зыкова И.Е., Ревазова Ю.А.**

**ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия**

При гигиенических обследованиях населения генетический полиморфизм может выявляться наличием бимодальных распределений медико-биологических показателей и соответствующих ветвей на двумерных графиках, хотя они далеко и не всегда могут быть отнесены к определенному гену.

В частности, явные признаки фенотипического полиморфизма обнаруживаются при измерении интегральных показателей оксидантного равновесия в пробах крови здоровых людей; этот эффект не связан с наследованием аллелей CAT -262C/T и MPO -463G/A (Хрипач Л.В. с соавторами, 2009) и, возможно, объясняется полиморфизмом 242C/T в гене *CYBA*, кодирующем основную субъединицу НАДФН-оксидазы.

Напротив, бимодальность соотношения концентраций адреналина и норадреналина в плазме крови рабочих ночной смены (56%:  $0,26 \pm 0,06$  и 44%:  $0,55 \pm 0,09$ ), с характерными различиями в индексе массы тела, может объясняться только полиморфизмом фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (PNMT). Отсутствие ассоциации данного эффекта с подходящими по частотам маркерами G-148A и G-353A — результатом полного секвенирования гена *PNMT* в выборке белых жителей США (Ji Y. et al., 2008) — может свидетельствовать о том, что в русской популяции имеется дополнительный полиморфный маркер PNMT.

Возможность изучения генетического полиморфизма населения «снизу» (фенотип → генотип) зависит от того, насколько аллельный локус влияет на конформацию или экспрессию фермента. В частности, нами найдена достоверная связь между активностью каталазы в эритроцитах здоровых жителей Москвы и генотипом CAT -262C/T (CC>CT>TT;  $p < 0,00002$ ), аналогичная описанной ранее (Bastaki M. et al., 2006) для выборки жителей Калифорнии. Однако бимодальность распределения активности каталазы нельзя назвать очевидной, так как различия между носителями аллелей CC и TT по среднему значению активности фермента составляли всего 17%.

Напротив, распределение активности глутатион-S-трансферазы (GST) в эритроцитах той же выборки людей имело два явных максимума (62%:  $1,87 \pm 0,36$  мкмоль/мин/г Hb; 38%:  $3,23 \pm 0,55$  мкмоль/мин/г Hb), не ассоциированных с «нулевыми» делециями в изучавшихся генах *GSTM1* и *GSTT1*. Наиболее вероятное объяснение — полиморфизм характерной для эритро-

цитов изоформы *GSTP1* (313A/G) с относительными частотами генотипов, обратными выявленным (Zhong S. et al., 2006) у жителей Китая.

В обследовании здоровых жителей Москвы получено бимодальное распределение содержания в сыворотке провоспалительного цитокина  $\alpha$ -ФНО (48%:  $3,8 \pm 1,8$  пг/мл и 52%:  $12,4 \pm 2,1$  пг/мл), сходное с опубликованным ранее (Louis F. et al., 1998) для стимулированной продукции  $\alpha$ -ФНО клетками крови здоровых людей и объясняемое наследованием разных аллотипов гена  $\alpha$ -ФНО, имеющего в промоторе несколько полиморфных локусов (-308G/A, -863C/A и -1031T/C). Среди жителей Москвы с аллергическими заболеваниями преобладали представители низкоиндуцильного фенотипа  $\alpha$ -ФНО (81%:  $3,3 \pm 1,8$  пг/мл), что совпадает с представлением о ведущей роли противовоспалительных реакций (и, в частности, ИЛ-4) в патогенезе аллергии; содержание  $\alpha$ -ФНО в сыворотках лиц с высокоиндуцильным фенотипом было повышенено в среднем в 2 раза и отличалось большой вариабельностью (от 10 до 75 пг/мл, медиана 22,5 пг/мл).

При изучении влияния факторов окружающей среды фенотипический полиморфизм показателей состояния здоровья населения является значимым смещающим фактором; оценка его вклада способствует увеличению достоверности зависимостей «экспозиция — эффект» и предупреждает появление ложнодостоверных связей.

### **Увеличение сывороточной активности ДНКазы при гиперсенсибилизации к пыльцевым аллергенам**

**Хрипач Л.В., Маковецкая А.К., Федосеева В.Н., Коганова З.И., Железняк Е.В., Князева Т.Д., Миславский О.В.**

*ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина»  
МЗиСР РФ, Москва, Россия*

Известно, что уровень цитогенетических повреждений у людей с аллергическими заболеваниями достоверно повышен (Семенов А.В. с соавторами, 2004; Сычева Л.П. с соавторами, 2008; Herrstrom P. et al., 1998). В связи с этим представляет определенный интерес найденная нами при обследовании жителей Москвы с аллергическими заболеваниями достоверная связь ( $p=0,009$ ) между содержанием в сыворотке крови специфических IgE-антител к пыльцевым аллергенам и активностью сывороточной кислой ДНКазы (ДНКаза II, EC 3.1.22.1).

В то же время ни содержание IgE-антител к пыльцевым аллергенам, ни содержание IgE-антител к другим исследованным аллергенам (пищевым, бытовым, бактериальным и грибковым) не коррелировали с сывороточной активностью других лизосомальных ферментов —  $\beta$ -N-ацетилглюкозами-нидазы и катепсина D (протеазы).

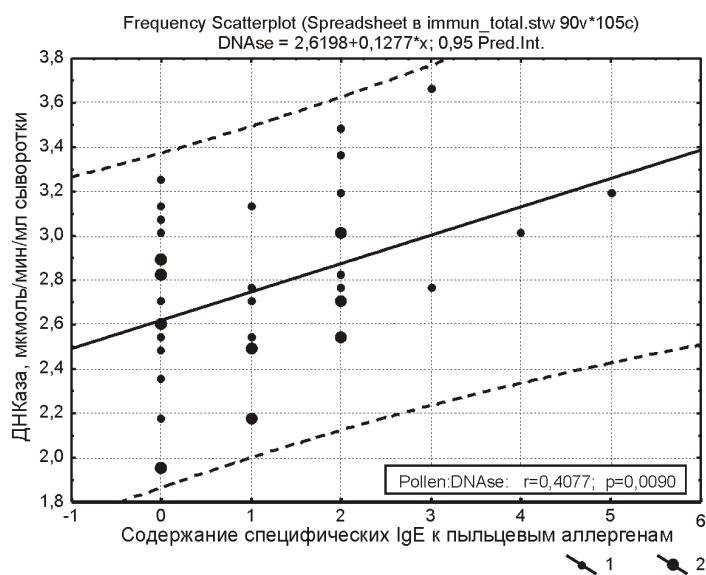
Пыльца представляет собой зародышевые клетки с высоким содержанием ДНК, РНК и катаболических ферментов — протеиназ, ДНКаз и

РНКаз. Некоторые из очищенных аллергенов пыльцы оказались также катаболическими ферментами; в частности, показано, что  $\beta$ -экспансины луговых трав относятся к классу папаин зависимых протеиназ, а основной аллерген тимофеевки PhZpVb — к классу РНКаз (Grobe K. et al., 1999; Buße A. et al., 1995).

Обнаруженный нами эффект увеличения сывороточной активности ДНКазы в крови больных поллинозами, с достоверной связью между активностью ДНКазы и содержанием в крови специфических пыльцевых IgE-антител, до сих пор не был описан. Возможны два способа интерпретации этого эффекта:

- 1) в кровь больных поллинозами попадают ДНКазы пыльцы;
- 2) в кровь больных поллинозами попадают фрагменты ДНК пыльцы, в ответ на присутствие которых фагоциты секрецируют собственные лизосомальные ДНКазы.

Присутствие в крови (и, по-видимому, в слизистых оболочках) повышенной активности ДНКаз теоретически может влиять на процессы, связанные с повреждением ДНК и апоптозом в клетках организма человека. К сожалению, поллиноз до сих пор не изучен цитогенетиками как отдельная нозологическая форма. Как правило, обследования проводятся среди больных атопической бронхиальной астмой или в смешанных выборках; данных по сравнительному анализу уровня повреждения хромосом у больных поллинозами и больных другими аллергическими заболеваниями пока не опубликовано.



**Генетический полиморфизм и повреждение генома:  
роль биохимических механизмов  
в интерпретации полученных результатов**

**Хрипач Л.В., Ревазова Ю.А., Чеботарев А.Н., Бочков Н.П.**

*ФГБУ «НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина  
МЗиСР РФ, Москва, Россия  
Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Россия*

За последние годы сотрудниками НИИ ЭЧиГОС им. А.Н. Сысина совместно с Медико-генетическим научным центром РАМН, Первым МГМУ им. И.М. Сеченова и Российско-Вьетнамским Тропическим центром проведено несколько исследований, направленных на изучение роли полиморфных генов ферментов биотрансформации и системы оксидантного равновесия на выраженность конечных генотоксических эффектов в организме человека (Ревазова Ю.А. с соавторами, 2006; 2009; Жученко Н.А. с соавторами, 2006). Анализ результатов этих исследований показал, что основные проблемы в понимании выявленных эффектов вызваны абсолютизацией стандартной схемы метаболизма ксенобиотиков (1-я фаза — активация, 2-я фаза — дезактивация), сложностью метаболических реакций трансформации даже для изученных модельных мутагенов, преувеличением роли глутатионтрансфераз (GST), имеющих нулевые делеции, широкой субстратной специфичностью некоторых ферментов и т.д.

В частности, носительство «быстрого» аллеля *CYP1A1* 462Val достоверно снижало частоту врожденных морфогенетических вариантов (ВМГВ) у детей из загрязненного диоксинами района Вьетнама ( $p<0,035$ ) и не влияло на частоту ВМГВ у детей из контрольного района (Жученко Н.А. с соавторами, 2006). Полученные результаты легко объяснимы тем, что гидроксилирование снижает токсичность ТХДД на два порядка (Mason G., Safe S., 1986) — в отличие от бенз(а)пирена, который активируется цитохромами *CYP1A1/CYP1B1* и для которого в свое время была построена стандартная схема метаболизма ксенобиотиков. Напротив, контакт родителей с пестицидами малатионом и диазиноном увеличивал частоту ВМГВ только у детей контрольного района — эффект, который можно объяснить «совпадением интересов» при одновременном поступлении в организм диоксинов (медленных субстратов, но прекрасных индукторов изоформ *CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP1B1*) и фосфороганических серусодержащих пестицидов (быстро дезактивируются изоформой *CYP1A2* (Sams C. et al., 2004), но сами не способны к ее индукции).

У людей выявлено 14 изоформ GST, поэтому двойные делеции *GSTM1/GSTT1*, хотя и увеличивают уровень повреждения хромосом, но в относительно небольшой степени. На модели индукции хромосомных aberrаций *in vitro* в лимфоцитах здоровых людей нами показано, что по мере увеличения концентрации митомицина С влияние генотипа

*GSTM1/GSTT1* +/+ меняется с классического защитного на провоцирующий. Этот необычный эффект сходен с описанным клиницистами при лечении онкологических больных цисплатином (Oldenburg J. et al., 2007) и может объясняться конкуренцией GST и неферментативной конъюгации митомицина за пул GSH. Достаточно сложными для объяснения оказались и результаты кластеризации сочетаний полиморфных маркеров CYP1A1, *GSTM1/T1*, PON1, CAT и МРО по уровням хромосомных aberrаций внутри кластеров (Ревазова Ю.А. с соавторами, 2009).

Найдена также прочная связь между спонтанным уровнем хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови курильщиков сигарет и сочетанием аллелей *PON1 L55M* и *GSTM1 00/+* ( $N=63$ ;  $p<0,0005$ ) (Ревазова Ю.А. с соавторами, 2006). Параоксоназа PON1, известная как фермент детоксикации фосфорорганических ксенобиотиков и один из компонентов антиоксидантной защитной системы организма, играет здесь роль активатора мутагенеза. Объяснить полученный эффект может обнаруженная недавно лактоназная активность PON (Billecke S. et al., 2000), поскольку к лактонам относится кумарин, добавляемый в табак для улучшения вкусовых качеств и имеющий уже солидное досье в базах данных МАИР, несмотря на принадлежность к 3-й группе («неклассифицированные»).

Таким образом, даже для известных веществ и полиморфных генов нужно как можно более полно учитывать имеющиеся биохимические данные.

### **Электромагнитное излучение как преобладающий экологически значимый фактор**

**Чеботарев П.А., Галеева М.Ю.**

*Полоцкий государственный университет, Новополоцк, Республика Беларусь*

В настоящее время исследования биологической активности электромагнитного излучения (ЭМИ) дополнены теориями водоэлектрического эффекта, при котором отмечается тепловое, нетепловое и информационное воздействия электромагнитного поля.

Электромагнитное излучение обладает всеми необходимыми свойствами для передачи информации: значительная проникающая способность, большая скорость передачи информации, способность к дистанционной регуляции. Признавая возможность информационного действия ЭМП и зависимость реакции от вида модуляции, особую значимость приобретает не интенсивность поля, а сам факт контакта с ним человека.

Постоянным источником ЭМП являются персональные компьютеры, генерирующие целый спектр электрических сигналов различной частоты и интенсивности. Слабые электромагнитные поля крайне низкой частоты способны оказывать влияние на процессы эмбрионального развития и могут быть отнесены к экологически значимым факторам окружающей среды,

модулирующим генетические изменения, поскольку имеется вероятность «конкурирования» с естественными электромагнитными полями.

Общепризнанно, что заземление и наличие сертификата качества позволяют добиться минимального электромагнитного излучения. Однако проведенные нами исследования в компьютерных классах, используемых студентами для работы, выявили значительные превышения даже регламентированных уровней ЭМИ. Экспериментально измерен уровень электромагнитного излучения с учетом требований измерений от 193 рабочих ПК. Суммарное превышение уровня ЭМП по электрической (Е) и магнитной (Н) составляющей в диапазоне частот 5 Гц – 400 кГц составляет – 36,7% от общего количества рабочих мест. Анализ результатов измерений показывает, что мониторы на рабочих местах значительно отличаются по электрической и магнитной составляющей: обнаружено превышение электрического поля на рабочих местах, кратность превышения напряженности составляет в среднем 3,2 при частоте 5 Гц – 2 кГц ( $21,3 \pm 2,53$ ; n=193, p<0,05), при частоте 2–400 кГц – 3,3 ( $1,96 \pm 1,77$ ; n=193, p<0,05); кратность увеличения магнитного потока на рабочих местах – 1,09 при частоте 2–400 кГц ( $0,76 \pm 1,61$ ; n=193, p<0,05). Количество рабочих мест с повышенным регламентированным уровнем ЭМП по электрической составляющей в диапазоне частот 5 Гц – 2 кГц значительно больше, в сравнении с другими частотными диапазонами.

Установлено, что мониторы старого типа вносят более существенный вклад в формирование электромагнитной обстановки, в частности, по магнитной составляющей, по электрической составляющей не отличено существенных различий при частоте 5 Гц – 400 кГц.

При оборудовании помещений компьютерной техникой нами предложены мероприятия по снижению электромагнитного излучения от ПК как на стадии проектирования помещений, так и на стадии эксплуатации:

- помещение с удовлетворительными характеристиками (применение безопасных материалов, эффективная система вентиляции и т.д);
- планирование схемы рабочих мест в помещении (экранирование ЭМИ);
- реализация автономной системы электропитания (независимость от осветительной сети, равномерное распределение нагрузки от магистрали, отсутствие кондуктивной и индуктивной связи с информационными линиями);
- эффективная система заземления (запрещается использовать в качестве контура заземления отопительные и другие трубы, электрические кабели должны соответствовать передаваемой мощности).

В настоящее время необходим новый подход к анализу механизмов биологического действия слабых магнитных полей с выявлением резонансных частот.

## **Оценка риска воздействия на человека факторов окружающей и производственной среды**

**Чеботарев П.А., Харлашова Н.В.**

*Полоцкий государственный университет, Новополоцк, Республика Беларусь*

Принято считать, что здоровье человека определяется сложным воздействием целого ряда факторов: наследственность, образ и качество жизни, условия труда, а также качество окружающей среды. Выявление роли тех или иных воздействий факторов окружающей среды в нарушениях состояния здоровья населения затруднено огромным многообразием потенциально вредных и опасных факторов, с которыми контактирует человек в производственных условиях. Фактор окружающей среды может быть причинным фактором и практически на 100% определять развитие конкретного заболевания, а может выступать как фактор риска.

Учитывая сказанное, проведен анализ заболеваемости работников с временной утратой трудоспособности по формам статистической отчетности №16 за 2002–2008 гг. на одном из нефтеперерабатывающих предприятий Республики Беларусь. Для проведения анализа в соответствии с данными литературы за основу выбраны наиболее характерные заболевания работников нефтеперерабатывающего предприятия.

Анализ динамики значений показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности по числу случаев и числу дней временной нетрудоспособности (на 100 работающих) за изучаемый период свидетельствуют об их росте. Так, число случаев с временной утратой трудоспособности выросло в 1,7 раза, а число дней нетрудоспособности в несколько меньшей степени – в 1,3 раза.

Наиболее значительный рост регистрировался для следующих заболеваний: стенокардии (1,76); острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей (1,56); инфекционных и паразитарных болезней (1,51); мозговых инсультов (1,32); доброкачественных новообразований и новообразований неопределенного характера (1,32).

Обращает на себя внимание тот факт, что показатели заболеваемости в отдельные годы за изучаемый период колеблются в значительных пределах. Так, например, число случаев на 100 работающих появлений доброкачественных образований и образований неопределенного типа зарегистрировано минимальное количество в 2002 г. – 0,96, а в 2008 г. оно уже достигло максимального значения – 1,55.

Известно, что полностью ликвидировать вредные и опасные производственные факторы на производстве не удается, так как некоторые из них являются неотъемлемой частью обязательных технологических производств. Однако вредное воздействие может и должно контролироваться. Именно из этого вытекает необходимость применения количественных оценок риска здоровью работника.

В рассматриваемом нефтеперерабатывающем предприятии в 2009 г. внедрена и сертифицирована новая система управления охраной труда в соответствии с требованиями СТБ 18001.

При проведении процедуры первичной идентификации опасностей и оценки рисков выявлено 134 неприемлемых риска. По состоянию на декабрь 2009 г. в результате внедрения мероприятий по снижению неприемлемых рисков 105 из них снижено до приемлемого уровня. По результатам ежегодной повторной идентификации опасностей и оценке рисков выявлено 34 новых неприемлемых риска, которые были упущены ввиду неточностей расчетов, произведенных по предыдущей неоткорректированной методике.

Принимая во внимание сказанное, в настоящее время представляется актуальным изучение неблагоприятных факторов окружающей среды, влияние трудового процесса на человека, а также проведение сравнительной и прогнозной оценки здоровья с определением заболеваний, характеризующихся повышенным риском возникновения, степени их профессиональной обусловленности при разработке приоритетных направлений профилактических, оздоровительных, реабилитационных, социально-экономических и организационно-технических мероприятий.

### **Влияние нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности на репродуктивную функцию женщин**

*Чеботарев П.А., Харлашова Н.В., Галеева М.Ю., Булавко Ю.А.*

*Полоцкий государственный университет, Новополоцк, Республика Беларусь*

Здоровье будущего поколения и в целом населения зависит от генетической стабильности генома. Система генетического мониторинга позволяет оценить в целом экологическое благополучие населения.

Ухудшение состояния здоровья населения детородного возраста оказывает неблагоприятное влияние на его репродуктивную функцию. Состояние здоровья новорожденных детей во многом обусловлено презиготным и перинатальным влиянием токсических веществ, мутагенов и канцерогенов, вызывающих нарушения репродуктивной функции женщин.

В связи с этим проведена количественная оценка риска нарушения репродуктивной функции женщин, проживающих в условиях воздействия нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности.

Данные Республиканского научно-практического центра гигиены МЗ РБ подтверждают рост ВПР и число спонтанных абортов в г.Новополоцке. По уровню загрязнения атмосферного воздуха данный город занимает одно из первых мест в Республике Беларусь. В состав промышленного узла города Новополоцка входит целый ряд производств, связанных с высоким за-

грязнением атмосферного воздуха. Из 220 зарегистрированных веществ, по- давляющее большинство (151 вещество) — углеводороды.

Учитывая сказанное, изучение состояния репродуктивного здоровья проводилось в городе в динамике за 18 лет с 1985 по 2002 гг. включительно. Анализ показателей, состояние здоровья беременных и течение беременности, показывают, что число патологических беременностей в сравниваемые промежутки времени увеличилось незначительно — в 1,2 раза. Следует отметить, что изменения статистически недостоверны. Однако обращает на себя внимание значительный рост беременных с отягощенным гинекологическим и акушерским анамнезом — в 3,3 раза. Неблагоприятная динамика наблюдается по показателям, характеризующим течение беременностей. Так, число беременных, у которых регистрировались токсикозы и гестозы, увеличилось в 5,9 раза, многоводие и маловодие — в 3,8 раза, внутриутробная гипоксия плода — в 4,9 раза, маточно-плацентарная недостаточность — в 14,4 раза.

В последние годы для оценки генетических эффектов, являющихся следствием изменения экологической среды проживания, наряду с другими показателями используют в эпидемиологических исследованиях частоту спонтанных абортов. В Новополоцке зарегистрирован рост данного показателя за изучаемый период времени (в 1,5 раза), что свидетельствует о неблагоприятном действии загрязнения атмосферного воздуха на генетический статус населения.

Ухудшение состояния здоровья беременных и течения беременности явилось, на наш взгляд, причиной того, что число женщин, сохранивших беременность в стационаре, увеличилось в 2 раза. Особую тревогу вызывает увеличение числа врожденных пороков развития, диагносцированных в стационаре, что свидетельствует о генотоксическом воздействии уровня загрязнения атмосферного воздуха в г. Новополоцке. Так, общее число ВПР увеличилось за изучаемый период в 2,5 раза. Увеличивается также количество замерших беременностей.

Таким образом, значительное загрязнение атмосферного воздуха г. Новополоцка углеводородами оказывает определенное влияние на репродуктивное здоровье населения. Ухудшение состояния здоровья беременных и течения беременностей обусловило госпитализацию значительного числа беременных (41%) в стационар. Наблюдавшееся увеличение числа спонтанных абортов и числа детей с ВПР свидетельствуют о генотоксическом действии загрязнения атмосферного воздуха углеводородами.

## **Генетический мониторинг загрязнения окружающей среды в районах объектов уничтожения химического оружия**

**Чупис В.Н., Емельянова Н.В., Полухина Н.В.,  
Танайлова Е.А., Козулин В.В.**

*Федеральное государственное учреждение «Государственный научно-исследовательский институт промышленной экологии» (ФГУ ГосНИИЭНП),  
Саратов, Россия*

В условиях постоянно возрастающего техногенного воздействия на биосферу оценка качества среды становится принципиально важной задачей по обеспечению экологической безопасности, что особенно актуально для объектов хранения и уничтожения химического оружия. Именно здесь, возможно впервые в мировой практике, приоритетное значение придается анализу процессов трансформации опасных веществ в компонентах природной среды и механизмам их воздействия на биоту (Чупис В.Н., 2007).

Для оценки мутагенного фона территорий, претерпевших антропогенную трансформацию, в качестве удобных тест-объектов применяются дикорастущие растения, что объясняется их прикрепленным образом жизни, в связи с чем они постоянно подвергаются действию как глобально, так и локально распространенных загрязнителей.

Подобные исследования позволяют не только оценить состояние окружающей среды, но и цитогенетическое воздействие токсикантов на живые организмы. При этом разнообразие и степень аномалий в клетках зависит от физико-химических свойств загрязнителя.

В лабораториях биомониторинга и биотестирования СГЭКиМ внедрены и прошли государственную аттестацию методы оценки генотоксичности окружающей среды. Они относительно просты, хорошо воспроизводимы и высокочувствительны. В данной работе для проведения мониторинга объекта УХО в п.Горном нами использован качество тест-объекта одуванчик лекарственный (*Taraxacum officinale* Wigg. s.l.). Для контроля использовали семена растений из экологически чистых зон (Саратовский р-н, с.Багаевка), соответствующей по своим геоклиматическим характеристикам следующей территории.

Цитогенетические исследования показали, что уровень хромосомных aberrаций у всех растений, произрастающих на территории ЗЗМ и С33 объекта УХО, превышает таковой у растений из условно чистой зоны. Возможно, этим и объясняется увеличение уровня фитотоксичности проб почвы в районе объекта УХО.

Токсическое влияние хорошо прослеживается при изучении всхожести семян. Всхожесть семян растений из всех загрязненных районов в 1,5—2 раза ниже, чем в условно чистой зоне, причем, чем выше уровень загрязнения, тем ниже всхожесть семян. Следовательно, проанализированные пробы почвы обладают фитотоксическим и генотоксическим эффектом.

Использованный тест-объект — одуванчик лекарственный (*Taraxacum officinale* Wigg. s.l.) является чувствительным и удобным для проведения генетического мониторинга загрязнения окружающей среды в районах объектов УХО.

### **Роль полиморфизма генов репарации в индивидуальных особенностях человека на модели клеток синдрома Дауна**

**Шагирова Ж.М.<sup>1</sup>, Михайлов В.Ф.<sup>2</sup>, Курбатова Л.А.<sup>3</sup>, Засухина Г.Д.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Учреждение РАН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН,  
Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна  
ФМБА России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ОГКБ №13 им Н.Ф. Филатова, Москва, Россия

Генетическая гетерогенность популяции человека выражается в том, что в ней присутствуют индивиды, генетические особенности которых определяют их более высокую чувствительность к мутагенам. Так, пациенты с синдромом Дауна (СД) являются примером индивидуумов, клетки которых обладают повышенной чувствительностью к действию мутагенов различной природы (радиация, тяжелые металлы), поэтому эти клетки выбраны в качестве модели для исследования особенностей генетического полиморфизма генов.

Одной из важнейших систем клетки, обеспечивающих стабилизацию генома и непосредственное восстановление структуры ДНК, является система репарации. Нами изучен генетический полиморфизм G399A гена *XRCC1*, принимающего участие в BER (Base Excision Repair) путем репарации ДНК, а также G312A и Lys751Gln гена *XPD*, участника NER (nucleotide excision repair) путем репарации ДНК, в радиочувствительных клетках пациентов СД (46 чел.) и в клетках здоровых доноров (40 чел.).

Показано, что встречаемость исследованных аллельных вариантов как гена *XRCC1*, так и 751-го экзона гена *XPD*, в группе пациентов СД и группе здоровых доноров не различаются. Однако выявлены отличия по частоте встречаемости гомо- и гетерозиготного генотипа по мутантному аллелю (G312A) гена *XPD* (G/A + A/A): в группе пациентов СД встречаемость данного генотипа была достоверно выше, чем в группе здоровых доноров. Ранее нами были выявлены отличия в клетках СД по сравнению с клетками здоровых доноров, по полиморфным генам *GSTM1* и *p53* (Кузьмина Л.П. и др., 2009; Шагирова Ж.М. и др., 2010).

Таким образом, при изучении комплекса полиморфных генов в клетках пациентов СД выявлены гены, которые, возможно, определяют чувствительность клеток к мутагенам.

## **Связь полиморфизма генов *CYP1A2\*1F*, *GSTM1* и *GSTT1* с врожденными пороками развития у новорожденных**

**Шаталина И.В.<sup>1</sup>, Гордеева Л.А.<sup>1</sup>, Попова О.С.<sup>1</sup>, Воронина Е.Н.<sup>2</sup>,  
Гареева Ю.В.<sup>3</sup>, Сутулина И.М.<sup>3,4</sup>, Филипенко М.Л.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Институт экологии человека СО РАН, Кемерово

<sup>2</sup> ИХБФМ СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup> МУЗ Детская городская клиническая больница №5

<sup>4</sup> ГОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово, Россия

Врожденные пороки развития (ВПР) занимают ведущее место в структуре детской патологии. Известно, что одной из причин ВПР является действие неблагоприятных факторов окружающей среды. Генетические механизмы образования ВПР до сих пор изучены недостаточно. В частности, мало известно об участии ферментов биотрансформации генотоксических ксенобиотиков в реализации их тератогенного действия.

Цель работы — изучение ассоциаций сочетаний полиморфизмов генов *CYP1A2\*1F*, *GSTM1* и *GSTT1* у новорожденных с ВПР.

Обследовано 220 детей, рожденных в физиологических родах в родильном доме МУЗ ДГКБ №5 г.Кемерово. Группу сравнения составили 126 условно «здоровых» новорожденных без ВПР. Исследуемая группа включала в себя 94 новорожденных с ВПР. Структура ВПР была следующей: пороки центральной нервной системы — 7,4%, пороки сердечно-сосудистой системы — 29,9%, пороки желудочно-кишечного тракта — 10,6%, пороки костно-мышечной системы — 12,8%, пороки мочевыводящей системы — 20,2%, множественные ВПР — 19,1%.

Образцы ДНК выделяли из лейкоцитов пуповиной крови методом фенол-хлороформной экстракции (Sambrook J., 1989). Образцы ДНК растворяли в 10 mM Tris/1 EDTA, pH 8,0 и хранили при -20°C. Типирование полиморфизма гена *CYP1A2\*1F* (-164 C>A) выявляли методом ПДРФ с помощью фермента Bst2U (BstN I) («СибЭнзим, г.Новосибирск»). Типирование генов *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом мультиплексной ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени. Олигонуклеотидные праймеры для ПЦР были выбраны внутри области делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1* таким образом, что обусловливало отсутствие синтеза соответствующего продукта ПЦР при анализе образцов ДНК с генотипами *GSTM1* «0» или *GSTT1* «0» соответственно. Результаты интерпретировали, исходя из анализа графиков накопления флуоресценции. Отсутствие флуоресцентного сигнала указывало на гомозиготность индивидуума по делеции гена («0»). Гетерозиготы по мутации (генотип «+/0») рассматривались в одной группе с носителями нормальных генов («+»).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации ( $\chi^2$ ). Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины относительного риска (RR).

Первоначально изучали распределение частот отдельных генотипов *CYP1A2\*1F*, *GST*(M1 и T1) в изучаемых группах детей. Установили, что отдельно ассоциации *CYP1A2\*1F*, *GST*(M1 и T1) с ВПР отсутствовали. Вместе с тем, сочетание (C/A) *CYP1A2\*1F / GST* T1 «0» было положительно ассоциировано с ВПР. Такое сочетание имело место у детей с ВПР в 14% против 5% в группе сравнения;  $\chi^2=3,88$ ;  $p=0,048$ ; RR=4,42. Кроме того, обнаружено, что сочетание (C/A) *CYP1A2\*1F / GST* M1 «+»/*GST* T1 «0» было значимо ассоциировано с ВПР сердечно-сосудистой системы (14,3% против 2,4% в группе сравнения;  $\chi^2=5,49$ ;  $p=0,02$ ; RR=7,65). Таким образом, установили, что у детей сочетание полиморфизмов *CYP1A2\*1F* и *GST* T1 оказывает влияние на образование ВПР. Сочетание (C/A) *CYP1A2\*1F / GST* M1 «+» / *GST* T1 «0» может быть маркером ВПР ССС у детей.

### **Вклад различных факторов окружающей среды в формирование канцерогенного риска для населения Тульской области, по итогам 2009 г.**

**Шишкина Л.И., Сухарева И.В., Крылова Ю.А., Ломовцев А.Э.**

*Управление Роспотребнадзора по Тульской области, Россия*

Специалистами Управления Роспотребнадзора по Тульской области проводилась оценка канцерогенного риска для населения от воздействия факторов окружающей среды (атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы) по данным регионального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга за 2009 г.

Среди веществ, обладающих канцерогенным действием, в атмосферном воздухе обнаружились бензол и формальдегид.

*Таблица*  
**Значения индивидуального и популяционного рисков от воздействия канцерогенов для населения Тульской области, по данным за 2009 г.**

	Воздух		Pочва	Вода
	Формальдегид	Бензол	Бенз(а)пирен	Свинец
Индивидуальный канцерогенный риск (взрослые)	$2,2 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$0,7 \cdot 10^{-6}$	$2,0 \cdot 10^{-6}$
Индивидуальный канцерогенный риск (дети)	$2,7 \cdot 10^{-4}$	$1,9 \cdot 10^{-4}$	$2,8 \cdot 10^{-6}$	$2,0 \cdot 10^{-6}$
Популяционный риск (взрослые)	285	195	0	3
Популяционный риск (дети)	70	48	0	0
Количество дополнительных смертей от воздействия канцерогенов	355	243	0	3

Значения канцерогенного риска от воздействия формальдегида и бензола и для взрослого, и для детского населения области рассчитаны на уровне «средних рисков». Полученные уровни риска находятся в пределах от  $10^{-3}$  до  $10^{-4}$  и допустимы для производственных условий; при воздействии на все население необходимы динамический контроль и углубленное изучение источников и возможных последствий неблагоприятных воздействий для решения вопроса о мерах по управлению риском. Появление такого риска требует разработки и проведения плановых оздоровительных мероприятий в условиях населенных мест.

Вероятность развития злокачественных новообразований среди населения области от воздействия канцерогенных веществ, содержащихся в питьевой воде (свинец) и почве (бенз(а)пирен), находится в пределах  $10^{-4}$ — $10^{-6}$ , такой риск оценивается как «пренебрежимо малый» для населения и не требует проведения дополнительных оздоровительных мероприятий по его снижению.

Таким образом, в результате исследований можно сделать вывод о том, что среди исследованных факторов окружающей среды наибольший вклад в формирование итоговых уровней канцерогенного риска для населения Тульской области вносит загрязнение атмосферного воздуха.

Однако при проведении сравнения полученного в результате расчетов ожидаемого количества дополнительных смертей от воздействия канцерогенов (482 для взрослых и 118 для детей) с данными статистики о количестве смертей от новообразований (4089 для взрослых и 4 для детей) обнаруживается, что, по сравнению с реальными величинами, рассчитанные оказываются весьма завышенными (особенно для детского населения). Данные несоответствия, по-видимому, могут объясняться недостатками мониторирования факторов окружающей среды (недостаточной кратностью проведения исследований, недостаточным количеством мониторинговых точек), что негативно отражается на достоверности получаемых данных и требует введения коэффициентов неопределенности на этапе характеристики риска от воздействия канцерогенов окружающей среды на население Тульской области.

### **Антигенотоксические эффекты афобазола в экспериментальном тератогенезе**

**Шредер О.В., Шредер Е.Д., Дурнев А.Д., Середенин С.Б.**

*Учреждение РАМН НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва, Россия*

Исследование посвящено оценке индуцированных ДНК-повреждений в эмбриональных и плацентарных тканях крыс и возможности их модификации с помощью лекарственных препаратов, обладающих антимутагенными свойствами. В работе использованы беспородные белые крысы массой 200—250 г, применено несколько экспериментальных моделей тератогенеза.

Модель гемической гипоксии создавали внутрибрюшинным (в/б) введением нитрита натрия в дозе 40 мг/кг с 12-го по 14-й день беременности. Исследование ДНК поврежденности проводили на 13-й и 14-й день беременности.

Модель химически-индуцированного тератогенеза создавали однократным введением (в/б) циклофосфамида (20 мг/кг) на 14-й день беременности. Исследование ДНК поврежденности проводили на 15-й день беременности.

Модель пренатальной алкоголизации вызывали введением (per os) этилового раствора (40 об%) с 10-го по 13-й день беременности из расчета 4,3 мл/кг. Исследование ДНК поврежденности проводили на 13-й день беременности.

Афобазол, проявивший ранее выраженные антимутагенные свойства в соматических клетках *in vivo*, вводили беременным животным перорально в дозах 1 и 10 мг/кг одновременно с действующим повреждающим фактором. Оценку целостности ДНК проводили в клетках эмбрионов и плаценты методом щелочного гель-электрофореза одиночных клеток (метод «ДНК-комет»). Полученные результаты обрабатывали методами параметрической статистики.

Установлено, что все модельные воздействия приводили к значимому увеличению поврежденности ДНК в клетках плацент и эмбрионов, при этом выявлены основные особенности проявления генотоксических эффектов каждого действующего фактора.

Максимальное повреждение ДНК, индуцированное циклофосфамидом в клетках плацент, наблюдалось через 20 часов, а у эмбрионов — через 24 часа экспозиции. Также последовательно повышалось и количество «апоптотических комет» в плацентарных (до 38,9%) и эмбриональных (до 16,6%) тканях крыс.

Под влиянием гипоксии на 13-й день эмбриогенеза крыс выявлено увеличение ДНК-повреждений через 1 час после воздействия. Отмечены одновременное поражение клеток и плацент, и эмбрионов, а также сходный характер поврежденности ДНК. Через 3 и 6 часов экспозиции наблюдалось снижение уровня поврежденности ДНК в исследуемых тканях. В тканях эмбрионов выявлено значимое снижение уровня «апоптотических комет» (0,13—0,51%) по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля.

На 14-й день эмбриогенеза отмечено более выраженное, по сравнению с 13-м днем эмбриогенеза, повреждение ДНК, индуцированное гипоксией в тканях плацент и эмбрионов. Максимальное повышение уровня «апоптотических комет» установлено в плаценте через 3 часа (7,1%), а в тканях эмбрионов — через 6 часов (6,4%) экспозиции.

Максимально повышенный уровень алкоголь индуцированных повреждений ДНК в эмбриональных тканях и плаценте крыс наблюдался от 3 до 6 ч после последнего введения. Как и в случае гипоксии, алкоголь на 13-й день эмбриогенеза крыс вызывал ДНК-повреждение одновременно в клетках и плаценты и эмбриона. Однако значимое увеличение «апоптотических комет» наблюдалось только в тканях плаценты через 3 ч (5,84%) и 6 ч (11,13%) после введения алкоголя. Афобазол в дозах 1 и 10 мг/кг существенно и дозозависимо снижал генотоксические эффекты модельных факторов.

Полученные результаты указывают на повреждения ДНК как вероятную причину нарушения внутриутробного развития, а также свидетельствуют о способности афобазола снижать генотоксические эффекты в эмбриональных и плацентарных клетках.

## **Модификация анксиолитиком афобазолом повреждений ДНК и нарушений поведенческих реакций у потомства крыс, обработанных этанолом**

**Шредер Е.Д., Шредер О.В., Жанатаев А.К.,  
Забродина В.В., Дурнев А.Д., Середенин С.Б.**

*Учреждение РАМН НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва, Россия*

Цель работы — исследование способности афобазола модифицировать этанол-индуцированные повреждения ДНК в тканях эмбрионов и плацентах крыс, с параллельным исследованием нарушений когнитивных способностей крысят.

В работе использовали беременных самок беспородных белых крыс массой 200—250 г. Беременным самкам крыс вводили этанол (40 об%) в дозе 4,3 мл/кг (регистр os) с 10-го по 19-й день беременности. Афобазол вводили перорально в дозах 1 и 10 мг/кг за 15 мин до введения этанола. Оценку целостности ДНК проводили методом щелочного гель-электрофореза изолированных клеток (метод «ДНК-комет») на 13-й день беременности, через 3 ч и 6 ч после введения алкоголя, в тканях плацент и эмбрионов.

Исследование когнитивной деятельности потомства проводили на модели формирования пищедобывательного навыка в условиях свободного выбора (установка «Т-лабиринт»). Регистрацию и обработку условнорефлекторных показателей обучения осуществляли с помощью программного обеспечения RealTimer (процедурный таймер) НПК «Открытая Наука» (Россия).

Типизацию животных проводили с применением метода кластерного анализа (метод k-средних Мак-Куина). При анализе ДНК-повреждений животных их ранжировали по степени поврежденности ДНК. Для оценки когнитивных способностей, потомство каждой группы типировали на активных и пассивных крысят. Полученные результаты обрабатывали методами параметрической статистики. Корреляционный анализ проводили методом построения линейной регрессионной модели в приложении Excel.

Выявлено, что на 13-й день эмбриогенеза крыс алкоголь индуцирует ДНК-повреждения в клетках плацент и эмбрионов независимо от уровня чувствительности самок к алкоголю. У высокочувствительных к алкоголю самок наблюдалось значимое повышение доли «апоптотических комет» в тканях плаценты через 3 ч (7,3%) и через 6 ч (9,6%). Значимое повышение доли «апоптотических комет» в эмбриональных тканях отмечено через 6 ч (4%) после введения алкоголя. У низкочувствительных к алкоголю самок через 3 ч и 6 ч экспозиции повышенный уровень «апоптотических комет» выявлен только в тканях плаценты и составил 4,3 и 4% соответственно.

Афобазол снижал уровень ДНК-повреждений и «апоптотических комет» в эмбриональных и плацентарных тканях алкоголизированных крыс. Более выраженный эффект афобазола отмечен в дозе 10 мг/кг.

Исследование условнорефлекторной деятельности показало, что крысята, подвергнутые пренатальному действию алкоголя, отличаются от животных контрольной группы повышенным уровнем тревожности и агрессивности. У животных активной подгруппы, характеризующихся повышенной агрессивностью, формирование пищедобывательного навыка происходило на фоне беспорядочного движения по лабиринту с демонстрацией активно-оборонительных реакций на новизну обстановки. У крысят пассивной подгруппы повышенная тревожность выражалась в демонстрации пассивно-стрессовых реакций. На фоне стрессовых реакций у потомства алкоголизированных крыс наблюдалось нарушение формирования пищедобывательного навыка. У потомства крыс, получавших афобазол, отмечен сходный с контрольными животными характер поведенческих реакций в ответ на незнакомую среду и формирование когнитивной деятельности.

В результате корреляционно-регрессионного анализа установлена взаимосвязь между степенью повреждения ДНК в тканях эмбрионов и плаценты и нарушением когнитивных способностей потомства алкоголизированных крыс.

Полученные результаты указывают на способность этанола индуцировать повреждения ДНК в тканях эмбрионов и плацентах, которая коррелирует с нарушениями когнитивных способностей у потомства крыс, а также демонстрируют способность афобазола корректировать повреждающие эффекты этанола.

### **Мутация *BRAF<sup>V600E</sup>* и узлообразования щитовидной железы**

**Штандель С.А., Хазиев В.В.**

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины», Харьков, Республика Украина*

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — злокачественная опухоль с различными вариантами клинического течения. Ему свойственно определенное разнообразие гистологических вариантов с медленным прогрессированием при высокодифференцированных карциномах и агрессивным течением при анатипластической карциноме. В развитии злокачественной патологии щитовидной железы (ЩЖ) принимают участие различные онкогены. Чаще всего встречаются структурные перестройки *RET/PTC* и *TRK*, а также точечные мутации генов семейства *RAS* и *BRAF*. Мутация *BRAF* является ключевым онкогеном при опухолях ЩЖ. Установлено, что у взрослых пациентов в 29—69% случаев папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ) наблюдается активирующая точечная мутация T1799A (1799 — порядковый номер нуклеотида; буквы указывают на замену нуклеотида, содержащего тимидин на аденин) в 15 экзоне гена *BRAF* (*BRAF<sup>T1799A</sup>*). В результате в 600-м аминокислотном остатке соответствующего полипептида мутация приводит к замене валина на глутамат (*BRAF<sup>V600E</sup>*). Мутация *V600E* в гене *BRAF*, вероятно, приводит к структурной активации RAF-киназы, при этом *in vitro* показано, что в результате клеточная трансфор-

мация происходит значительно более эффективно, чем при воздействии неизмененного (дикого) типа *BRAF*. Мутация V600E в гене *BRAF* на сегодняшний день расценивается как наиболее распространенный молекулярный дефект (39–69%) при спорадическом ПРЩЖ и, напротив, редкой при радиационно-индуцированном папиллярном РЩЖ.

*Цель настоящего исследования* — изучить ассоциацию мутации V600E в гене *BRAF* в качестве факторов риска развития спорадических узлообразований.

Исследование полиморфизма T1796A в гене *BRAF* проведено у 15 больных узловым зобом, 14 пациентов с ПРЩЖ, 3 лиц с фолликулярным РЩЖ и 17 больных с adenомой ЩЖ. Для анализа мутации T1796A в гене *BRAF* использовали примерно 100 ng геномной ДНК, выделенной из ткани ЩЖ. Для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовались праймеры: прямой — TCATAATGCTTGCTCTGATAGGA и обратный — GGCCAAAAATTAAATCAGTGGA.

Амплификация проводилась в следующих условиях: первоначальная денатурация 5 мин при 94°C, последующие шаги — 94°C 30 с, 60°C 30 с, 72°C 60 с (40 циклов) и 1 цикл 72°C 5 мин. Полученный ПЦР-продукт содержал 224 bp. Идентификация полиморфизма T1796A в гене *BRAF* проводилась при помощи рестриктного анализа. В результате рестрикции мутантный аллель состоял из фрагментов 212 bp, а нормальный — из фрагментов 125 bp, 87 bp и 12 bp.

Среди всех 49 исследованных образцов новообразований ЩЖ соматическая мутация T1796A в гена *BRAF* идентифицирована только в 21,4% образцах ПРЩЖ. Полученные данные соответствуют уже опубликованным ранее результатам изучения мутации T1796A в гене *BRAF* при различных злокачественных новообразованиях ЩЖ 24,6–69,0%. Частоты мутации *BRAF<sup>V600E</sup>* среди больных ПРЩЖ в Харьковской популяции (21,4%) практически не отличаются ( $\chi^2=0,045$ ,  $p=0,831$ ) от частоты этой мутации (24%) в послечернобыльских опухолях (Воскобойник Л.Г., 2007), что подтверждает положение о том, что эта мутация не характерна для радиационно-индуцированного ПРЩЖ и, кроме того, свидетельствует о почти одинаковой ее частоте в популяциях восточной и центральной Украины.

Получены данные позволяют рассматривать мутацию *BRAF<sup>V600E</sup>* как признак, свойственный исключительно папиллярному РЩЖ. Частота этой мутации у обитателей восточных регионов Украины не отличается от такой же в популяциях центральной Украины.

Результаты исследования имеют непосредственное практическое значение. Ввиду наличия *BRAF<sup>V600E</sup>* при папиллярном РЩЖ и ее строгой специфичности по отношению к данному типу тиреоидной патологии определение мутации *BRAF<sup>V600E</sup>* в материале, полученном при тонкоигольчатой аспирационной биопсии, может оказаться полезным вспомогательным методом дифференциальной диагностики узловых новообразований ЩЖ.

**Оригинальный молекулярно-цитогенетический подход  
к определению спонтанных хромосомных мутаций  
в интерфазных клетках**

**для оценки мутагенной активности факторов окружающей среды**

**Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Соловьев И.В., Лиер Т., Юров Ю.Б.**

*Учреждение РАМН Научный центр психического здоровья, Москва, Россия  
МНИИ педиатрии и детский хирургии Минздравсоцразвития, Москва, Россия  
Институт антропологии и генетики человека, Йена, Германия*

Спонтанные мутации в виде численных и структурных хромосомных аномалий представляют собой одну из наиболее частых форм соматических изменений генома, связанных с патогенезом различных заболеваний (например, онкологических или нервно-психических). Более того, повреждения последовательностей ДНК отдельных клетках, происходящие примерно  $10^4$  раз в течение дня, как правило, проявляются в виде нарушения морфологии хромосом (Iourov I.Y. et al., 2010; Sgaramella et al., 2010). В настоящее время методы оценки влияния экзогенных факторов на кариотип представляют собой анализ метафазных хромосом, который не позволяет исследовать большие клеточные популяции и требует культивирования клеток. Однако большинство клеток организма человека не может быть подвергнуто процессу культивирования. Следовательно, имеется острая необходимость проведения анализа хромосомных мутаций в интерфазных (неделящихся) клетках (Vorsanova S.G. et al., 2010).

С целью разработки комплексного подхода к выявлению спонтанных хромосомных мутаций в интерфазных клетках для оценки мутагенной активности факторов окружающей среды в настоящей работе предложено последовательное применение оригинальных методов, основанных на флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Последние представляли собой интерфазную многоцветовую FISH (I-MFISH), количественную FISH (QFISH) и интерфазное хромосомоспецифичное многоцветовое окрашивание (ICS-MCB). Следует отметить, что ICS-MCB, представленное в работе впервые, является единственным методом, позволяющим анализировать интерфазные хромосомы с высоким уровнем разрешения (до 2–3 млн п.н.). Метод I-MFISH является необходимым для одновременного анализа нескольких последовательностей ДНК (хромосом) в каждой клетке, а QFISH — для дифференциации между артефактами, связанными со спецификой расположения хромосомных участков, и потерей хромосом (моносомией).

Тестирование предлагаемого подхода к оценке мутагенной активности проводилось с помощью исследования 400 000 клеток эмбриональных тканей (эмбриональный мозг и кожа), 200 000 клеток экстраэмбриональных тканей (хорион, плацента), 600 000 клеток головного мозга и более 1 000 000 клеток лимфоцитов периферической крови (в совокупности более 2 млн клеток). В результате идентифицированы фоновые уровни спонтанных хромосомных

мутаций в указанных тканях, которые, в основном, проявлялись в виде анеуплоидии (моносомия/трисомия), структурных перестроек и неспецифических хромосомных разрывов, и соответствовали 1,45% в эмбриональных тканях, 0,97% — в экстраэмбриональных тканях, 0,5 и 2% — в клетках головного мозга (для аутосом и гоносом соответственно) и 0,78 и 1,11% (для аутосом и гоносом соответственно) — в клетках крови.

Таким образом, впервые получены данные относительно спорадических хромосомных мутаций в исследованных тканях в норме, которые могут быть использованы для оценки мутагенной активности факторов окружающей среды в последующих исследованиях. Показано, что количество неинформативных клеток при использовании описываемого подхода составляло менее 0,3%. Кроме этого, применение описываемых методов позволяет проводить анализ хромосом во всех типах клеток организма человека и в больших клеточных популяциях (более 100 000).

Можно также сделать вывод о том, что предлагаемый оригинальный молекулярно-цитогенетический подход к оценке мутагенной активности может быть с успехом использован для изучения мутагенного влияния факторов окружающей среды, приводящих к спонтанным хромосомным мутациям.

*Работа поддерживалась Philip Morris USA Inc.*

### **Оценка эффектов диоксида титана в нано- и микроформах в микроядерном тесте на эпителиальных тканях животных**

*Юрченко В.В.<sup>1</sup>, Кривцова Е.К.<sup>1</sup>, Юрцева Н.А.<sup>1</sup>,  
Тульская Е.А.<sup>1</sup>, Мамонов Р.А.<sup>1</sup>, Жолдакова З.И.<sup>1</sup>, Синицына О.О.<sup>1</sup>,  
Мальцева М.М.<sup>2</sup>, Панкрадова Г.П.<sup>2</sup>, Сычева Л.П.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина  
МЗиСР РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГУН НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Генотоксические свойства диоксида титана (ДТ) в наноформе (наноДТ) многократно показаны в опытах *in vitro* (Reeves J.F. et al., 2008; Kang S.J. et al., 2008; Falck G.C. et al., 2009; An Xu et al., 2009; Lu P.G. et al., 1998; Rahman Q. et al., 2002) и лишь в единственной работе *in vivo* (Trouiller B. et al., 2009). Целью настоящего исследования была оценка мутагенного действия наноДТ в сравнении с микроформой (микроДТ) в микроядерном teste на эпителии слизистых оболочек внутренних органов животных.

Изучали наноДТ (силиконизированный размером  $33,2 \pm 16,7$  нм) и микроДТ ( $160 \pm 59,4$  нм). Использовали стандартную схему при введении в желудок мышам (40—200—1000 мг/кг 1 раз в день в течение 7 дней, взятие проб толстого кишечника и преджелудка через сутки). Для положительного контроля вводили циклофосфан (ЦФ, 10 мг/кг). Те же образцы ДТ в основе крема наносили на кожу крыс на 4 часа однократно (250 и 500 мг/кг, взятие проб толстого кишечника и мочевого пузыря через 2 суток). Путем щелоч-

ной диссоциации фиксированных в формалине тканей готовили суспензионные препараты эпителия, которые анализировали с учетом показателей генотоксического и цитотоксического действия, а также определением митотического индекса (МИ).

ЦФ индуцировал микроядра (МЯ) в эпителии кишечника мышей ( $p<0,05$ ). НаноДТ после накожного нанесения в дозе 500 мг/кг повышал частоту уротелиоцитов с атипичной формой ядра с  $10,2\pm2,9$  до  $15,3\pm3\%$  ( $p<0,05$ ), но ни в одном варианте воздействия ДТ не отмечалось индукции МЯ или протрузий ядра, а единичного сдвига одного показателя недостаточно для признания генотоксичности ДТ. Цитотоксическое действие отмечено только на эпителии преджелудка после введения в желудок мышам ЦФ (частота клеток с вакуолью и лизисом ядра увеличивалась 20-кратно,  $p<0,001$ ), микроДТ (40 и 200 мг/кг,  $p<0,01$ ) и наноДТ (40 и 1000 мг/кг) (частота этих клеток увеличивалась в 4–10 раз,  $p<0,001$ ).

МИ после введения в желудок мышам ЦФ был снижен в 1,5 раза в эпителии преджелудка без изменения индекса фаз митоза ( $p<0,01$ ). Применение ДТ, напротив, вызывало довольно регулярное повышение МИ: 1,5–2-кратное в эпителии толстого кишечника у мышей после введения в желудок микроДТ 40 мг/кг и наноДТ 200 мг/кг и у крыс после нанесения на кожу микроДТ 500 мг/кг ( $p<0,05$ – $0,001$ ); 2-кратное — в эпителии преджелудка после внутрижелудочного введения микроДТ 40 и 200 мг/кг ( $p<0,001$ ) и наноДТ 40 мг/кг ( $p<0,01$ ); 4–6-кратное — в эпителии мочевого пузыря крыс после нанесения на кожу ДТ во всех вариантах ( $p<0,05$ – $0,01$ ). Дозовая зависимость отсутствовала. Анализ индекса фаз митоза выявил накопление метафаз только в преджелудке мышей после введения микроДТ в желудок в дозах 40 и 200 мг/кг ( $p<0,05$ ), все остальные случаи повышения МИ вероятнее всего были связаны с увеличением пролиферативной активности эпителиоцитов.

В литературе имеются единичные сведения о том, что наноДТ может индуцировать продукцию сигнальных молекул пролиферации в культуре клеток (Goncalves D.M. et al., 2009), а при однократном введении в трахею мышам — усиливать пролиферацию пневмоцитов (Huei-Wen Chen et al., 2006). Полученные результаты согласуются с этими данными, и их важность подчеркивает то обстоятельство, что митогенная активность является главным критерием отбора негенотоксических канцерогенов, а анализ пролиферации клеток включен в официальную программу краткосрочных тестов на канцерогенность (Elcombe C.R. et al., 2002).

## **Содержание**

<b>Рахманин Ю.А.</b> Генетические исследования в гигиене.....	3
<b>Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П.</b> Молекулярно-генетические маркеры профессиональной бронхологической патологии.....	
<b>Бочков Н.П., Дурнев А.Д.</b> Очевидное и невероятное в представлениях о мутационном процессе у человека .....	
<b>Дурнев А.Д., Ревазова Ю.А., Бочков Н.П.</b> Генетическая токсикология: современное состояние и перспективы.....	
<b>Абилев С.К.</b> Полиморфизм генов как индикатор чувствительности человека к факторам среды .....	
<b>Аклеев А.В., Крестинина Л.Ю., Старцев Н.В.</b> Радиационный риск развития злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний у населения, подвергшегося хроническому облучению .....	
<b>Алтаева А.А., Сычева Л.П., Беляева Н.Н.</b> Кариологический анализ цитогенетического и цитотоксического действия акриламида на щитовидную железу крыс.....	
<b>Андреева Л.В., Сычева Л.П., Мамонов Р.А., Жолдакова З.И., Синицына О.О., Журков В.С.</b> Оценка мутагенной активности гексаметиленимина с помощью кариологического анализа семенников крыс в подостром эксперименте .....	
<b>Аржавкина Л.Г., Харченко Т.В., Иванов М.Б., Язенок А.В., Говердовский Ю.Б., Крючкова А.С., Синячкин Д.А., Сосюкин А.Е.</b> Оценка генотоксического действия комплекса факторов предприятий по хранению и уничтожению высокотоксичных химических веществ на население близлежащих территорий .....	
<b>Ахальцева Л.В., Макарова Е.В., Кривцов Г.Г., Савостикова О.Н., Журков В.С.</b> Оценка мутагенной активности наночастиц в тесте Эймса ( <i>Salmonella</i> /микросомы).....	
<b>Баканова М.Л., Савченко Я.А., Минина В.И., Титов В.И., Вержбицкая Н.Е.</b> Анализ цитогенетических нарушений у больных раком легкого Кемеровской области .....	

- Бектасова М.В., Капцов В.А., Шепарев А.А.**  
Приоритетные направления оздоровления  
фтизиатров Приморского края . . . . .
- Беляева Н.Н., Сычева Л.П., Журков В.С., Алтаева А.А., Пономарева О.Ю.**  
Сопряженность изменений морфофункциональных,  
цитогенетических и цитотоксических показателей  
при оценке воздействия на организм факторов окружающей среды . . . . .
- Берзинь В.И., Кирсанова Е.В., Стельмаховская В.П.**  
Методические аспекты медико-социального  
и гигиенического обеспечения безопасности  
факторов окружающей и учебной среды  
в целях сохранения и укрепления здоровья детского населения . . . . .
- Болотская М.Ю., Котышева Е.Н.**  
Влияние табакокурения родителей  
на процессы пренатального морфогенеза
- Боровкова Н.П., Кузьмина Л.П., Спицын В.А.,  
Хуснутдинова Э.К., Коляскина М.М.**  
Исследование полиморфизма гена аполипопротеина Е,  
гена рецептора витамина Д и гена параоксоназы 1  
в группах риска ртутной и свинцовой интоксикации . . . . .
- Бяхова М.М., Сычева Л.П., Журков В.С., Астраханцев А.Ф.,  
Габуния З.Р., Одишелидзе Н.В., Перухина И.С.**  
Анализ изменений цитогенетических показателей  
у больных раком желудочно-кишечного тракта  
до и после радикального лечения . . . . .
- Васильева О.В., Иванов В.П., Полонников А.В., Солодилова М.А.,  
Полякова Н.В., Анцупов В.В., Булгакова И.В., Куприянова Я.С.**  
Эколого-токсикологическое исследование заболеваемости  
бронхиальной астмой среди населения Курской области . . . . .
- Верещагин А.И., Пилищенко В.А., Дворянов В.В., Глушкова Н.Ю.**  
Генетическая безопасность и профессиональные заболевания  
в Российской Федерации в 2009 г. . . . .
- Викторова Т.В.**  
Гены-детоксиканты ксенобиотиков окружающей среды . . . . .
- Воинова И.В., Хрипач Л.В., Несвижский Ю.В.**  
Роль окислительного стресса, цитокинов и апоптоза  
в повреждении генома  
при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) . . . . .
- Волкова А.Т., Викторова Т.В.**  
Анализ встречаемости аномальных клеток буккального эпителия  
среди студентов первого курса БГМУ. . . . .

- Воробьева Л.В., Лимин Б.В., Кузнецова И.А.,  
Опарин А.Е., Ромашов П.Г., Чернова Г.И., Радькова Е.А.**  
Питьевая вода как фактор канцерогенного риска  
для здоровья населения Северо-Запада РФ . . . . .
- Воронин С.В., Кику П.Ф., Воронина В.Г.**  
Врожденные пороки развития и наследственные заболевания  
в Приморском крае . . . . .
- Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Колотий А.Д., Демидова И.А.,  
Берешева А.К., Куринная О.С., Кириллова Е.А., Кравец В.С.,  
Монахов В.В., Соловьев И.В., Юров Ю.Б.**  
Мутагенный эффект активного курения в период беременности:  
анализ спорадических хромосомных мутаций  
в материалах спонтанных абортов . . . . .
- Газалиева М.А., Бекпосынова С.М., Жумабекова Б.К.**  
Оценка мутагенных эффектов резинотехнического производства  
по микроядерному тесту и анализу хромосомных aberrаций. . . . .
- Газалиева М.А., Пак Л.Р., Жумабекова Б.К.**  
Генотоксические эффекты  
при воздействии соединений бериллия на организм рабочих . . . . .
- Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С.**  
Гены биотрансформации ксенобиотиков  
у работников алюминиевого производства, больных флюорозом . . . . .
- Герман С.В.**  
Генетический полиморфизм  
и риск развития гастродуodenальных заболеваний,  
ассоциированных с пилорической хеликобактерной инфекцией. . . . .
- Глушкова Л.И., Рымарь А.И.**  
Канцерогенная опасность процессов нефтедобычи . . . . .
- Головач Е.Н., Жолдакова З.И., Коганова З.И.,  
Ламентова Т.Г., Синицына О.О., Сычева Л.П.**  
Изучение общетоксического,  
мутагенного и цитотоксического действия  
холинометилзамещенного фталоцианина цинка  
и продуктов его фототрансформации  
в полиорганным микроядерном teste . . . . .
- Горбунова Н.А., Котышева Е.Н., Болотская М.Ю.,  
Болотина Е.С., Тиунова Т.А.**  
К вопросу о связи показателей пренатального морфогенеза  
и адаптационных возможностей вегетативной нервной системы . . . . .
- Гумарова Ж.Ж., Бигалиев А.Б., Ерубаева Г.К., Гумарова Л.Ж.**  
Изменение цитогенетических показателей  
в условиях хронического воздействия нефти. . . . .

<b>Гущин И.В., Никанов А.Н. Талыкова Л.В.</b>	Оценка мутагенной активности апатитового концентрата в микроядерном тесте . . . . .
<b>Гущин И.В., Талыкова Л.В.</b>	Метафазный анализ лимфоцитов у работников флотационного отделения апатито-нефелиновой обогатительной фабрики . . . . .
<b>Дружинин В.Г., Волков А.Н., Глушков А.Н., Минина В.И., Ингель Ф.И., Апалько С.В., Ларионов А.В., Мейер А.В., Луннина А.А., Толочко Т.А., Ахальцева Л.В., Кривцова Е.К., Юрцева Н.А., Юрченко В.В.</b>	Роль полиморфизма генов репарации и биотрансформации ксенобиотиков в определении радиочувствительности генома человека к воздействию сверхнормативных концентраций радона. . . . .
<b>Дуган А.М., Ткачова Д.Л.</b>	Мутагенность органической фракции образцов колбасных изделий . . . . .
<b>Дудчик Н.В.</b>	Экспресс-метод определения ДНК-повреждающего действия химических веществ в краткосрочном тесте . . . . .
<b>Евтушенко В.В., Шевченко А.А., Иващенко Н.Н., Смирнова Л.С., Дидац С.С.</b>	Профилактика канцеро-мутагенного действия бенз(а)пирена в доменном производстве при внедрении новой футеровочной смеси на основе сульфитно-дрожжевой барды . . . . .
<b>Жанатаев А.К., Дурнев А.Д., Середенин С.Б.</b>	Роль и значение метода ДНК-комет в генотоксикологических исследованиях. . . . .
<b>Железняк Е.В., Хрипач Л.В.</b>	Модификация метода оценки антирадикальной активности сыворотки с использованием стабильного радикала ДФПГ в мицеллярной фазе . . . . .
<b>Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В.</b>	Классификация для прогноза порядка величины безопасных уровней в воде веществ по канцерогенному эффекту . . . . .
<b>Жукова Т.В., Свинтуховский О.А., Жижин К.С.</b>	Возможные причины неточностей в определении биологического возраста . . . . .
<b>Журавлев П.В., Алешня В.В., Панасовец О.П.</b>	Анализ суммарной мутагенной активности химических веществ в водных объектах . . . . .

<b>Журков В.С., Ахальцева Л.В., Макарова Е.В.</b>	Временной мониторинг суммарной мутагенной активности (СМА) воды поверхностных водоисточников . . . . .
<b>Жученко Н.А.</b>	Эколого-генетический портрет и средоулучшающие фитотехнологии . . . . .
<b>Застенская И.А., Дроздова Е.В.</b>	Тест-модель для оценки токсичности химических веществ, их смесей и объектов окружающей среды . . . . .
<b>Ибраев С.А., Жумабекова Г.С.</b>	Цитогенетический статус слизистой щеки у рабочих хризотил-асбестового производства . . . . .
<b>Ижевский П.В.</b>	Мониторинг генетического здоровья населения, проживающего в 30-км зоне АЭС . . . . .
<b>Ижевский П.В., Канева Е.П., Никишин В.В.</b>	Мониторинг врожденных пороков развития, по данным учреждений ФМБА России . . . . .
<b>Измайлова С.М., Измайлов А.А., Ахмадишина Л.З., Урманцев М.Ф., Загидуллин А.А., Павлов В.Н., Викторова Т.В.</b>	Изучение ассоциации генов <i>CYP1A1</i> и <i>CYP1A2</i> с риском развития мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря . . . . .
<b>Ингель Ф.И., Приходян А.М., Козлова О.Б., Юрченко В.В., Кривцова Е.К., Юрцева Н.А.</b>	Новые сопутствующие факторы при оценке влияния окружающей среды на стабильность генома человека . . . . .
<b>Каськов Ю.Н., Подкорытов Ю.И.</b>	Вопросы обеспечения санитарно-гигиенического надзора в условиях внедрения нанотехнологий на объектах железнодорожного транспорта . . . . .
<b>Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Дегтярёва Т.Д., Береснева О.Ю., Макеев О.Г., Сутункова М.П., Ерёменко О.С., Минигалиева И.А., Киреева Е.П., Кочнева Н.Н.</b>	Основные итоги и перспективы испытания биопротекторов, тормозящих мутагенность вредных веществ, загрязняющих производственную и окружающую среду в условиях промышленных городов Среднего Урала . . . . .
<b>Коваленко М.А., Сычева Л.П., Умнова Н.В., Vu Hong Diep, Hoang Anh Tuyet</b>	Цитогенетические и кариологические показатели в эксфолиативных клетках людей, проживающих на загрязненных диоксинами территориях . . . . .

<b>Коляскина М.М.</b>	
Полиморфизм гена цитохрома Р-450 1A1 у больных профессиональными аллергодерматозами . . . . .	
<b>Котенко К.В., Бушманов А.Ю., Нугис В.Ю., Дудочкина Н.Е., Козлова М.Г.</b>	
Цитогенетические методы оценки мутагенной активности ионизирующих излучений . . . . .	
<b>Котышева Е.Н.</b>	
Надежность базовых частот врожденных морфогенетических вариантов в эколого-гигиенических исследованиях . . . . .	
<b>Кочетова О.В., Каримова Л.К., Викторова Т.В.</b>	
Генетические особенности формирования профессиональной патологии у рабочих нефтехимических производств . . . . .	
<b>Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Лазарашвили Н.А., Коляскина М.М.</b>	
Полиморфизм глутатионтрансферазы ( <i>GSTM1</i> ) у больных профессиональными аллергическими дерматозами . . . . .	
<b>Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Спицын В.А., Лазарашвили Н.А., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М.</b>	
Роль эндотелиальной синтазы окиси азота в патогенезе некоторых профессиональных заболеваний . . . . .	
<b>Кузьмина Л.П., Фомина В.С.</b>	
Полиморфизм гена матриксной металлопротеиназы-1 у больных профессиональными заболеваниями бронхолегочной системы . . . . .	
<b>Курило Л.Ф.</b>	
Система тестирования факторов, повреждающих женские и мужские гаметы и гонады . . . . .	
<b>Левданский О.Д., Маркова А.Г., Давыденко О.Г., Федорович С.В.</b>	
Полиморфизм генов <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i> среди работников ОАО «МАЗ» . . . . .	
<b>Луковникова Л.В., Сидорин Г.И., Аликбаева Л.А., Меркурьева М.А.</b>	
Исследование мутагенной активности новых химических веществ для целей гигиенического регламентирования . . . . .	
<b>Луцевич И.Н., Горчаков Д.А., Софын В.С., Кобзева А.В.</b>	
Использование простейших в качестве тест-объектов по изучению модифицирующего и мутагенного действия электромагнитных излучений различного диапазона . . . . .	
<b>Лягинская А.М., Петоян И.М., Осипов В.А., Ермалицкий А.П., Карелина Н.М.</b>	
Влияние профессионального облучения на генетическое здоровье персонала АЭС . . . . .	

<b>Маймолов В.Г., Ромашов П.Г., Чернякина Т.С., Иванова В.Ф., Китаева Л.В.</b>	Оценка частоты микроядер в эпителиоцитах слизистой оболочки полости рта у дошкольников в районах с различной интенсивностью загрязнения окружающей среды . . . . .
<b>Маймолов В.Г., Якубова И.Ш., Суворова А.В., Блинова Л.Т., Иванова В.Ф., Китаева Л.В.</b>	Оценка частоты микроядер в эпителиоцитах слизистой оболочки полости рта у школьников в районах с различной интенсивностью загрязнения окружающей среды . . . . .
<b>Малышев В.В.</b>	Иновационные технологии водоподготовки и барьерная роль бытовых фильтров для безопасного водопользования населения . . . . .
<b>Малышева А.Г., Луцевич И.Н., Кубланов Е.Е.</b>	Экспериментальная оценка мутагенной активности среды аквапарка . . . . .
<b>Маславиева Л.Б., Бударина Л.А., Ефимова Н.В.</b>	Состояние общей иммунореактивности подростков, проживающих в районах с различным уровнем мутагенного воздействия . . . . .
<b>Минина В.И., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Остапцева А.В., Попова О.С., Шаталина И.В., Акинчина Л.В.</b>	Изучение роли полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков в индивидуальной чувствительности человека к токсикантам производственной среды на предприятиях теплоэнергетики . . . . .
<b>Нехорошев А.С., Маймолов В.Г., Захаров А.П.</b>	Современная технология оценки мутагенной активности химических соединений с алкилирующей способностью . . . . .
<b>Орджоникидзе К.Г., Занадворова А.М., Абильев С.К.</b>	Органская специфичность генотоксического действия циклофосфана и диоксидина . . . . .
<b>Пикалова Л.В., Легеза В.И., Иванов М.Б., Петленко С.В., Богданова Е.Г.</b>	Возможность использования мелатонина для профилактики кластогенных эффектов факторов окружающей и производственной среды . . . . .
<b>Пинигин М.А., Заброва Н.Н.</b>	Оценка влияния загрязнения городского воздуха на здоровье населения с позиций биологического механизма демографического кризиса . . . . .

- Погосян С.Б., Мурадян С.А., Хачатрян Б.Г.**  
Исследование мутагенной активности  
некоторых ингибиторов нитрификации . . . . .
- Попова О.С., Гордеева Л.А., Шаталина И.В.,  
Воронина Е.Н., Нерсесян С.Л., Оленникова Р.В.,  
Равинг Л.С., Филипенко М.Л., Карась И.Ю.**  
Связь полиморфизмов *CYP1A2* и *GST*  
с идиопатическими потерями плода у женщин. . . . .
- Реутова Н.В.**  
Комплексная эколого-генетическая оценка влияния  
предприятий цветной металлургии на здоровье населения . . . . .
- Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Капустина Е.А.**  
Оценка проявлений химического мутационного груза  
на потомстве белых крыс . . . . .
- Сальникова Л.Е., Замулаева И.А.,  
Саенко А.С., Абильев С.К., Рубанович А.В.**  
Изменчивость частоты TCR-мутантных лимфоцитов  
в связи с полиморфизмом генов у женщин,  
проживающих на радиационно-загрязненных территориях . . . . .
- Саноцкий И.В.**  
Генетические маркеры  
при установлении безопасных уровней внешних воздействий . . . . .
- Сарафанюк Е.В.**  
Мутагенное действие ультрафиолета  
на условно-патогенную и патогенную микрофлору  
после воздействия пестицидов . . . . .
- Селезнева Л.И., Мухаммадиева Г.Ф.,  
Хамидуллина С.Г., Шагалина А.У.**  
Анализ ассоциаций полиморфизмов гена глутатион-S-трансферазы P1  
с развитием профессиональной бронхиальной астмы  
в Республике Башкортостан . . . . .
- Семенов В.В., Иванов А.В., Тафеева Е.А., Давлетова Н.Х.**  
Оценка суммарной мутагенной активности природных сред  
на семенах высших растений (*Crepis Capillaris*) . . . . .
- Сетко А.Г.**  
Генетический полиморфизм  
систем детоксикации ксенобиотиков у детей  
в ответ на воздействие антропогенных химических факторов . . . . .
- Сетко А.Г., Тришина С.П.**  
Воздействие факторов окружающей среды  
на интенсивность перекисного окисления липидов  
школьников и гимназистов промышленного города . . . . .

<b>Сливина Л.П., Аброськина Н.В., Великопольская М.Ю., Калинченко Е.И.</b>	Характеристика врожденных пороков развития у детей, родившихся в Волгоградской области . . . . .
<b>Соломина А.С., Жанатаев А.К., Жуков В.Н., Дурнев А.Д., Середенин С.Б.</b>	Модифицирующее влияние афобазола на генотоксические и репротоксические эффекты табачного дыма у потомства крыс . . . . .
<b>Солтаева А.М.-Х., Джамбетова П.М., Абильев С.К., Сычева Л.П., Сальникова Л.Е., Рубанович А.В.</b>	Исследование ассоциации частот клеток с микроядрами у детей, проживающих на чистых и загрязненных нефтепродуктами территориях, с полиморфизмом генов детоксикации и репарации . . . . .
<b>Сраубаев Е.Н., Тойболдин Е.Б.</b>	Воздействие профессиональных факторов на репродуктивную функцию работающих в угольной и металлургической промышленности Казахстана . . . . .
<b>Степченкова Е.И., Коченова О.В., Сошкина Ю.В., Жук А.С., Инге-Бечтомов С.Г.</b>	Альфа-тест — система для определения генетической активности факторов окружающей среды . . . . .
<b>Стукалов С.В.</b>	Исследование генотоксичности ионов ртути методом «ДНК-комет» клеток человека . . . . .
<b>Сычева Л.П.</b>	Оценка генетической безопасности ксенобиотиков на млекопитающих . . . . .
<b>Тадевосян Н.С., Мурадян С.А., Хачатрян Б.Г., Геворкян Н.Б., Джанджапанян А.Н.</b>	Мониторинг возможных мутагенных компонентов окружающей среды в Армении . . . . .
<b>Талиева Г.Н., Сраубаев Е.Н., Абдрахманов М.А., Ашрепова С.О., Лаптева Л.И.</b>	Оценка риска репродуктивного здоровья работниц предприятий по производству пищевых продуктов . . . . .
<b>Тараненко Л.А., Малютина Н.Н.</b>	Риск возникновения профессионально обусловленных онкологических заболеваний у работниц химического производства. . . . .
<b>Тархов П.В., Кругляк А.П., Опара Т.В., Сартави М.В.</b>	Социально-экономические проблемы филогенеза человеческого капитала в Украине . . . . .

- Топанова А.А., Гольберг Н.Д., Якубова И.Ш., Чернякина Т.С.**  
Применение молекулярно-генетических методов исследования  
для оценки адаптационных возможностей юных спортсменов . . . . .
- Трешкова Т.С., Дудчик Н.В., Дроздова Е.В.**  
Оценка суммарной мутагенной активности сточных вод,  
обработанных дезинфициантами . . . . .
- Унгуряну Т.Н.**  
Канцерогенная опасность для работающих  
в целлюлозно-бумажной промышленности . . . . .
- Филонов В.П., Соколов С.М., Науменко Т.Е.**  
Гигиеническое нормирование качества атмосферного воздуха:  
генетическая безопасность . . . . .
- Хамракулова М.А., Садиков У.А.**  
Влияния пестицида каратэ на уровень нуклеиновых кислот  
в субклеточных фракциях печени  
и слизистой оболочки тонкой кишки  
и корекция его введением пиридоксина  
и отвара плодов шиповника . . . . .
- Харчевникова Н.В., Жолдакова З.И.**  
Модель для прогноза канцерогенности производных бензола  
на основе квантово-химического рассмотрения . . . . .
- Харченко Т.В., Аржавкина Л.Г., Иванов М.Б., Язенок А.В.,  
Говердовский Ю.Б., Крючкова А.С., Синячкин Д.А., Сосюкин А.Е.**  
Результаты цитогенетического обследования работников  
предприятий повышенной химической опасности . . . . .
- Хохлов В.Ф., Шейно И.Н., Кулаков В.Н., Липенгольц А.А.,  
Слободянник И.И., Ижевский П.В., Федотов Ю.А.**  
Экспериментальные фармакокинетические исследования  
соединений, содержащих тяжелые элементы, в биопробах . . . . .
- Хрипач Л.В., Гришин Д.А., Кириллов А.В., Маковецкая А.К.,  
Федосеева В.Н., Зыкова И.Е., Ревазова Ю.А.**  
Фенотипический полиморфизм  
биохимических и иммунологических показателей  
состояния здоровья в гигиенических исследованиях . . . . .
- Хрипач Л.В., Маковецкая А.К., Федосеева В.Н., Коганова З.И.,  
Железняк Е.В., Князева Т.Д., Миславский О.В.**  
Увеличение сывороточной активности ДНКазы  
при гиперсенсибилизации к пыльцевым аллергенам . . . . .
- Хрипач Л.В., Ревазова Ю.А., [Чеботарев А.Н.], Бочков Н.П.**  
Генетический полиморфизм и повреждение генома:  
роль биохимических механизмов  
в интерпретации полученных результатов . . . . .

- Чеботарев П.А., Галеева М.Ю.**  
Электромагнитное излучение  
как преобладающий экологически значимый фактор . . . . .
- Чеботарев П.А., Харлашова Н.В.**  
Оценка риска воздействия на человека  
факторов окружающей и производственной среды . . . . .
- Чеботарев П.А., Харлашова Н.В., Галеева М.Ю., Булавко Ю.А.**  
Влияние нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности  
на репродуктивную функцию женщин . . . . .
- Чупис В.Н., Емельянова Н.В., Полухина Н.В., Танайлова Е.А., Козулин В.В.**  
Генетический мониторинг загрязнения окружающей среды  
в районах объектов уничтожения химического оружия . . . . .
- Шагирова Ж.М., Михайлов В.Ф., Курбатова Л.А., Засухина Г.Д.**  
Роль полиморфизма генов reparации в индивидуальных  
особенностях человека на модели клеток синдрома Дауна . . . . .
- Шаталина И.В., Гордеева Л.А., Попова О.С., Воронина Е.Н.,  
Гареева Ю.В., Стулина И.М., Филипенко М.Л.**  
Связь полиморфизма генов *CYP1A2\*1F*, *GSTM1* и *GSTM1*  
с врожденными пороками развития у новорожденных . . . . .
- Шишкина Л.И., Сухарева И.В., Крылова Ю.А., Ломовцев А.Э.**  
Вклад различных факторов окружающей среды в формирование  
канцерогенного риска для населения Тульской области по итогам 2009 г. . . . .
- Шредер О.В., Шредер Е.Д., Дурнев А.Д., Середенин С.Б.**  
Антагенотоксические эффекты афобазола в экспериментальном тератогенезе. . . . .
- Шредер Е.Д., Шредер О.В., Жанатаев А.К.,  
Забродина В.В., Дурнев А.Д., Середенин С.Б.**  
Модификация анксиолитиком афобазолом  
повреждений ДНК и нарушений поведенческих реакций  
у потомства крыс, обработанных этанолом . . . . .
- Штандель С.А., Хазиев В.В.**  
Мутация *BRAFV600E* и узлообразования щитовидной железы. . . . .
- Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Соловьев И.В., Лиер Т., Юров Ю.Б.**  
Оригинальный молекулярно-цитогенетический подход к определению  
спонтанных хромосомных мутаций в интерфазных клетках  
для оценки мутагенной активности факторов окружающей среды . . . . .
- Юрченко В.В., Кривцова Е.К., Юрцева Н.А., Тульская Е.А.,  
Мамонов Р.А., Жолдакова З.И., Синицына О.О.,  
Мальцева М.М., Панкратова Г.П., Сычева Л.П.**  
Оценка эффектов диоксида титана вnano- и микроформах  
в микроядерном тесте на эпителиальных тканях животных. . . . .