

© Сетко А.Г., Сетко Н.П., 2018

УДК [613.95:[57.017.3+575.174.015.3]]:57.044

**ОСОБЕННОСТИ АДАПТИВНОГО ОТВЕТА И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНОГО УРОВНЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

А.Г. Сетко, Н.П. Сетко

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, 6, Оренбург, 460000, Россия

Проведен анализ влияния различного уровня химических факторов на адекватность адаптационных реакций организма детей и показано, что при высокой экспозиции в организме детей химических ксенобиотиков отмечается неадекватный адаптивный ответ, проявляющийся в увеличении на 16,5 % детей с неудовлетворительным уровнем адаптации и на 4,3 % со срывом адаптации. При этом у детей, подвергающихся высокому уровню экспозиции химических ксенобиотиков, выявлена высокая активность ферментов I и II фазы детоксикации и, прежде всего, цитохрома CYP1A1 и глутатион-S-трансфераз GSTM1 и GSTT1, а также обнаружен достаточно большой процент среди обследованных детей гетерозиготных по делеции указанных выше генов.

**Ключевые слова:** адаптация, химические ксенобиотики, генетический полиморфизм.

A.G. Setko, N.P. Setko □ **PECULIARITIES OF ADAPTIVE RESPONSE AND GENETIC POLYMORPHISM IN CHILDREN UNDER THE EFFECT OF DIFFERENT CHEMICAL FACTORS** □ Orenburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, 6, Sovetskaya str., Orenburg, 460000, Russia.

The performed analysis of the effect of chemical factors on the sufficiency of adaptive responses of children showed that high-level exposure to chemical xenobiotics leads to inadequate adaptive response. It is represented by 16,5 % increase of children with insufficient adaptation level and 4,3 % increase of children with adaptation failure. Children, exposed to the high level of chemical xenobiotics, had high activity of phase I-II detoxification enzymes, especially cytochrome CYP1A1 and glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1). Large percentage of children had heterozygous deletion of these above-mentioned genes.

**Key words:** adaptation, chemical xenobiotics, genetic polymorphism.

В настоящее время урбанизированная среда обитания характеризуется избыточностью по количественным и качественным характеристикам химических техногенных загрязнителей, ставших неотъемлемой частью экологической системы промышленных городов. В условиях хронического воздействия различных химических соединений возникает нарушение адекватности адаптивного ответа и при соответствующей генетической детерминации формирование донозологических нарушений состояния организма, в первую очередь у детей и подростков [3, 6]. При этом важнейшую роль в защите организма от воздействия различных химических веществ играют ферментные системы биотрансформации ксенобиотиков. Главнейшим представителем этой системы является семейство цитохромов P450 (CYP), которые не только защищают организм человека от ксенобиотиков, но и принимают участие в метаболизме эндогенных веществ [5]. Восприимчивость организма детей к воздействию техногенных химических факторов в значительной степени зависит от особенностей генетических ассоциаций; при этом особое значение в выявлении маркеров чувствительности имеют исследования генетического полиморфизма, который позволяет выяснить наследственную предрасположенность к нарушениям детоксикации химических ксенобиотиков. В целях создания платформы для персонализированной медицины и решения задач ранней диагностики и профилактики развития дезадаптации и экологически детерминированной патологии осуществляется изучение физиологических и гене-

тических механизмов формирования патологии у детей в условиях химической экспозиции [2].

**Цель исследования** – оценить адекватность адаптационного ответа и исследовать полиморфизм генов цитохрома P450 у детей в условиях различного уровня экспозиции химическими факторами.

**Методы исследования.** Уровень адаптации и генетически обусловленная чувствительность к действию химических загрязнителей исследована у детей двух исследуемых групп в возрасте от 8 до 10 лет. При этом 1-ю группу (50 человек) составили дети, проживающие на урбанизированной территории г. Оренбурга и подвергающиеся высокому уровню экспозиции химических ксенобиотиков; 2-ю группу – дети, проживающие на территории Оренбургского сельского района с низким уровнем экспозиции в организм химических ксенобиотиков. Уровень адаптации и адаптационные резервы организма детей двух исследуемых групп определены путем оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы в покое и при ортостазе по данным вариационной пульсометрии с использованием автоматизированного кардиоритмографического комплекса ORTO Expert [4]. Оценка уровня биологической адаптации детей исследуемых групп проведена по индексу напряжения регуляторных систем (ИН) согласно шкале В.П. Казначеева 1981 г. Оценка аллельных вариантов генов ферментов биотрансформации проведена методом полиморфной ципной реакции (ПЦР), которая включала определение ферментов 1-й фазы детоксикации – цитохрома (CYP1A1), ферментов 2-й фазы

детоксикации – глутатион S-трансфераз T1 и M1 (GSTT1 и GSTM1). В работе использован анализ, основанный на одновременном проведении двух реакций амплификации с двумя парами аллель-специфических праймеров. Одна пара праймеров комплементарна нормальному аллелю, вторая комплементарна полиморфному аллелю. Данный анализ позволил выявлять как гетерозиготное носительство полиморфных аллелей, так и гомозиготное состояние. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ *Statistica 10,0*.

**Результаты исследования.** Учитывая, что «цена адаптации» содержится в структуре и вариабельности сердечного ритма, проанализированы его показатели, представленные в табл. 1.

Установлено, что в ортостазе по отношению к данным покоя частота сердечных сокращений (ЧСС) как у детей 1-й, так и у детей 2-й группы увеличилась в 1,2 раза, а АМо у детей 1-й группы увеличилась соответственно в 1,8 раза, а у детей 2-й группы в 1,3 раза; индекс напряжения регуляторных систем увеличился в 1,9 раза у детей 1-й группы и лишь в 1,4 раза у детей 2-й группы. Это состояние у детей 1-й группы, проживающих на урбанизированной территории с высоким уровнем антропогенной химической нагрузки, можно рассматривать

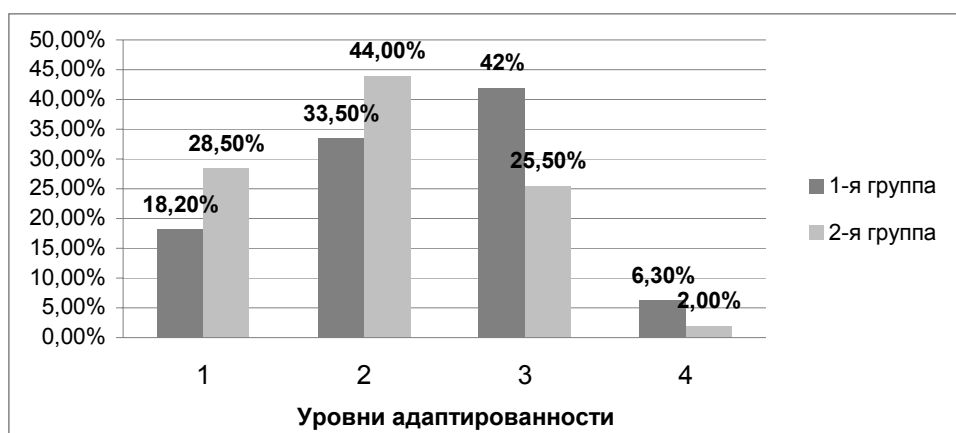
как состояние химико-экологического утомления, то есть универсальной защитно-приспособительной «стресс-реакции», развивающейся в ответ на неадекватное воздействие химических ксенобиотиков в виде нарушения системы «гипоталамус-гипофиз-надпочечник» и активации других систем организма. Выявлено, что при действии химического стресса происходит напряжение регуляции сердечного ритма за счет рассогласования влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), которое было выявлено у 48,4 % детей 1-й группы и у 32,4 % детей 2-й группы; за счет симпатического влияния у 18,2 % детей 1-й и у 11,8 % детей 2-й групп; в то время как нормальное состояние систем регуляции было соответственно у 10,2 % детей 1-й группы и у 22,4 % детей 2-й группы. Анализ уровня адаптации детей исследуемых групп к комплексу химических ксенобиотиков среды обитания, представленный на рис. 1, свидетельствует о том, что детей 1-й группы с удовлетворительной адаптацией на урбанизированной территории было на 10,3 % меньше, чем на сельской; в то время как с неудовлетворительной адаптацией на 16,5 % и со срывом на 4,3 % больше, чем у детей 2-й группы, проживающих на сельской территории с низким уровнем химической антропогенной нагрузки.

**Таблица 1. Показатели параметров сердечного ритма у детей исследуемых групп в покое и при ортостазе**

| Показатели      | Исследуемые группы |               |                |               |
|-----------------|--------------------|---------------|----------------|---------------|
|                 | 1-я группа         |               | 2-я группа     |               |
|                 | покой              | ортостаз      | покой          | ортостаз      |
| ЧСС (уд. в мин) | 94,0 ± 1,8         | 107,4 ± 2,6   | 82,0 ± 1,40**  | 101,0 ± 2,6   |
| M (с)           | 0,64 ± 0,01        | 0,57 ± 0,01   | 0,73 ± 0,02    | 0,61 ± 0,02   |
| SDNN (с)        | 0,07 ± 0,02        | 0,044 ± 0,004 | 0,07 ± 0,006   | 0,04 ± 0,003* |
| Мода (с)        | 0,36 ± 0,01        | 0,56 ± 0,01   | 0,40 ± 0,02    | 0,6 ± 0,02*   |
| АМо (%)         | 30,8 ± 3,2         | 58,6 ± 4,5*   | 28,8 ± 0,80    | 37,44 ± 2,8   |
| X (%)           | 0,25 ± 0,02        | 0,21 ± 0,03   | 0,35 ± 0,03    | 0,2 ± 0,02    |
| ИН (усл. ед.)   | 289,0 ± 32,4       | 549,1 ± 54,6* | 217,0 ± 16,8** | 303,8 ± 46,3* |
| RMSSD (с)       | 0,05 ± 0,004       | 0,02 ± 0,004* | 0,07 ± 0,004** | 0,03 ± 0,003  |

\*p < 0,05 при сравнении данных в покое и ортостазе;

\*\*p < 0,05 при сравнении данных 1-й и 2-й групп исследования.



**Рис. 1. Распределение детей исследуемых групп в зависимости от уровня адаптированности к химической нагрузке (%)**

Примечание: 1 – удовлетворительная адаптация;  
2 – напряжение адаптации;  
3 – неудовлетворительная адаптация;  
4 – срыв адаптации.

Результаты генотипирования полиморфизма гена (CYP1A1) у детей исследуемых групп представлены в табл. 2 и свидетельствуют о том, что частота аллеля VAL во 2-й группе сельских детей составила 4 % и соответствует опубликованным данным распространенности аллеля VAL среди европейской популяции (7,8 %), в то время как среди детей 1-й группы аллеля VAL встречалась в 2,2 раза чаще и была установлена у 8,7 % детей.

**Таблица 2. Частота генотипов полиморфного гена CYP1A1 у детей исследуемых групп**

| Генотипы и аллели гена CYP1A1 | Частота аллельных вариантов (%) |            |
|-------------------------------|---------------------------------|------------|
|                               | 1-я группа                      | 2-я группа |
| <u>Генотипы:</u>              |                                 |            |
| LE/ILE                        | 91,3                            | 96,0       |
| LE/VAL                        | 8,7                             | 4,0        |
| VAL/ VAL                      | 0                               | 0          |
| <u>Аллели:</u>                |                                 |            |
| ILE                           | 95,7                            | 98,0       |
| VAL                           | 4,3                             | 2,0        |

Данные генотипирования полиморфизмов генов GSTT1 и GSTM1 у детей исследуемых групп свидетельствуют о том, что обнаружен достаточно большой процент среди обследованных детей гетерозиготных по делеции указанных выше генов (табл. 3). Причем гетерозиготных по делеции гена GSTT1 среди детей 1-й группы, подвергающихся высокому уровню экспозиции химических веществ, было в 1,5 раза больше, чем среди детей 2-й группы.

**Таблица 3. Частота генотипов гена GSTT1 и гена GSTM1 у детей исследуемых групп (%)**

| Исследуемые группы | Генотип GSTT1 |      | Генотип GSTM1 |      |
|--------------------|---------------|------|---------------|------|
|                    | +             | 0/0  | +             | 0/0  |
| 1-я группа         | 87,0          | 13,0 | 41,3          | 58,7 |
| 2-я группа         | 60,0          | 40,0 | 38,0          | 62,0 |

Данные генотипирования полиморфных генов GSTM1 свидетельствуют о том, что гомозиготных по делеции гена GSTM1 среди детей 1-й группы было 68,7 %, а среди детей 2-й группы 62,0 %. При этом гетерозиготных по делеции гена GSTM1 в 1-й группе было 41,3 %, а во 2-й группе 38 %.

Таким образом, полученные данные об особенностях генетического полиморфизма у детей в условиях экспозиции химических средовых факторов могут являться маркером ранних нарушений адаптационных процессов.

#### Выводы:

1. У детей, подвергшихся высокому уровню экспозиции химических ксенобиотиков, выявлена высокая активность ферментов I фазы детоксикации и, прежде всего, цитохрома (CYP1A1) в комбинации с ферментами II фазы детоксикации – глутатион S-трансферазы M1 и T1 (GSTT1 и GSTM1) на фоне снижения адаптационных возможностей организма.

2. Частота аллеля VAL среди детей 1-й группы с высоким уровнем экспозиции в организме ксенобиотиков встречается в 2,2 раза чаще, а гетерозиготных по делеции гена GSTT1 в 1,5 раза больше, чем среди детей 2-й группы с

относительно низким уровнем экспозиции в организме ксенобиотиков.

3. Идентификация генетически детерминированных ферментных систем детоксикации и уровни адаптационных реакций позволяют судить о генетических маркерах чувствительности и маркерах эффекта как ранних теста диагностики вреда здоровью детей при воздействии химических ксенобиотиков.

#### ЛИТЕРАТУРА

(п. 5, 6 см. References)

1. Авцин А.П., Жаворонков А.А., Риж М.А. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. 490 с.
2. Долгих О.В., Кривцов А.В., Буюнова О.А. и др. Особенности иммунного и генетического статуса у женщин в условиях производства / О.В. Долгих, А.В. Кривцов, О.А. Буюнова, В.Б. Алексеев // Анализ риска здоровья. 2013. № 4. С. 77–81.
3. Сетко Н.П., Кучелисова А.В., Суетнова Е.Ю. и др. Особенности функционирования основных органов и систем у подростков, проживающих в городе и на селе / Н.П. Сетко, А.В. Кучелисова, Е.Ю. Суетнова, А.Г. Сетко, В.Н. Никулин // Гигиена и санитария. М., 2007. № 6. С. 74–76.
4. Сетко Н.П., Сетко А.Г., Макарова Т.М. Особенности адаптированности детей к факторам среды обитания и критерии их оценки // Гигиена и санитария. М., 2005. № 6. С. 57–58.

#### REFERENCES

1. Avtsin A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A. Mikroelementozy cheloveka [Human microelementosis]. Moscow: Meditsina Publ., 1991, 490 p. (In Russ.)
2. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Bujunova O.A., Alekseev V.B. Osobennosti immunnogo i geneticheskogo statusa u zhenshchin v usloviyakh proizvodstva [Characteristics of immune and genetic status of women in the production environment]. Analiz riska zdorov'ju, 2013, no. 4, pp. 77–81. (In Russ.)
3. Setko N.P., Kuchelisova A.V., Suetnova E.Ju., Setko A.G., Nikulin V.N. Osobennosti funktsionirovaniya osnovnykh organov i sistem u podrostkov, prozhivajushchikh v gorode i na sele [Peculiarities of functioning of the major organs and systems in adolescents living in urban and rural areas]. Gigena i sanitarija. Moscow, 2007, no. 6, pp. 74–76. (In Russ.)
4. Setko N.P., Setko A.G., Makarova T.M. Osobennosti adaptirovannosti detej k faktoram sredy obitaniya i kriterii ih ot-senki [Features of adaptation of children to environmental factors and criteria for their assessment]. Gigena i sanitarija. Moscow, 2005, no. 6, pp. 57–58. (In Russ.)
5. Joseph T., Kusumakumary P., Chacko P., Abraham A., Radhakrishna Pillai M. Genetic polymorphism of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and susceptibility to acute lymphoblastic leukaemia in Indian children. Pediatr Blood Cancer. 2004. 43(5):560–567. DOI 10.1002/pbc.20167.
6. Renolic S., Gvengerich F.P. Summary of information on the effects of ionizing and non- ionizing radiation on cytochrome P45 and other drug metabolizing enzymes and transporters. Curr. Drug Metab. 2012.13 (6) 787–814. DOI 10.2174/138920012800840356.

#### Контактная информация:

Сетко Андрей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гигиены детей и подростков с гигиеной питания и труда ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России

#### Contact information:

Setko Andrey, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Children and Adolescents Hygiene with Nutritional and Occupational Hygiene of Orenburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia  
phone: +7 (3532) 50-06-06, e-mail: k\_epidem.fpdo@orgma.ru