

ГІГІЕНА І ЕКОЛОГІЯ

УДК: 616-053.3/.82-001.28-074.5:577.164.17:614.876.004.6:614.73 "311/.312"

©Ю.И. БАНДАЖЕВСКИЙ, Н.Ф. ДУБОВАЯ, 2016

¹Ю.И. Бандажевский, ²Н.Ф. Дубовая

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЦИКЛА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ, ПОСТРАДАВШЕЙ ОТ АВАРИИ НА ЧАЭС

¹Координационный аналитический центр «Экология и здоровье»,
Иванков,

²Национальная медицинская академия последипломного
образования имени П.Л. Шупика, Киев

Вступление. Районы, пострадавшие от аварии на ЧАЭС, отличаются высоким уровнем онкологической заболеваемости населения, одной из причин которой могут быть изменения в геноме, контролирующий основные направления обмена веществ в организме.

Цель. Оценить состояние фолатного цикла у детей из семей, которые постоянно проживают на территории, пострадавшей от аварии на ЧАЭС, по результатам определения гомоцистеина в крови и полиморфизмов генов фолатного цикла.

Методы. Лабораторный, математико-статистический.

Результаты. Обследован 201 ребенок (101 мальчик и 100 девочек) в возрасте 13-17 лет. Концентрация гомоцистеина в крови более 8 мкмоль/л зарегистрирована у 79,6 % детей. Из них в 4-х случаях уровень гомоцистеина находился в границах 30-100 мкмоль/л. Полиморфизмы генов MTHFR, MTR, MTRR были выявлены в 97,0 % случаев, при этом в 77,6 % случаев зарегистрировано носительство двух, трех и четырех аллелей риска. Гетерозиготные варианты всех изученных полиморфизмов встречались чаще, чем гомозиготные. С увеличением числа полиморфных аллелей генов MTHFR, MTR, MTRR количество детей с гипергомоцистеинемией возрастало. Наиболее четко эта зависимость наблюдалась в группе мальчиков.

Выводы. Генетическое неблагополучие фолатного цикла проявляется повышением уровня гомоцистеина в крови и создает реальную угрозу для развития детского организма.

Ключевые слова: дети, Чернобыльская катастрофа, радиоактивно загрязненные территории, гомоцистеин, фолатный цикл.

Вступление. Высокая онкологическая заболеваемость взрослого и детского населения на территории, пострадавшей от аварии на ЧАЭС [1], предопределяет выяснение причин данного явления. В этой связи, актуальным является проведение исследований по оценке состояния метаболического цикла с участием фолиевой кислоты, в ходе которого происходит трансформация метионина - незаменимой для организма человека аминокислоты. Известно, что нарушение функционирования фолатного цикла приводит к возникновению

сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарного диабета, хронической невынашиваемости беременности, врожденной патологии и ряда других заболеваний [2-4].

Цель исследования - оценка состояния фолатного цикла у детей из семей, постоянно проживающих на территории, пострадавшей от аварии на ЧАЭС, по результатам определения гомоцистеина в крови и полиморфизмов генов фолатного цикла.

Материал и методы. Концентрация гомоцистеина определялась в крови 201 ребенка (у 101 мальчика и 100 девочек) в возрасте 13-17 лет, из Полесского и Иванковского районов Киевской области. При этом использовался иммунохимический метод с хемилюминесцентной детекцией (CLIA) с использованием анализатора и тест системы: Architect 1000 (ABBOT Diagnostics (США)).

Состояние генетической системы фолатного цикла оценивалось у тех же детей по количеству аллельных вариантов С677Т и А1298С гена МТНFR (метилентетрагидрофолатредуктаза), аллельных вариантов А2756G гена МTR (В12-зависимая метионинсинтаза), аллельных вариантов А66G гена МТRR (метионин-синтаза редуктаза). В этой связи был использован метод ПЦР в режиме Real-time, с использованием анализатора и тест системы: детектирующий амплификатор «ДТ-96»; «ДНК-Технология» (Россия).

Указанные исследования осуществлены в сертифицированной по стандартам качества лаборатории, при финансовой поддержке Регионального Совета региона Рон-Альп (Франция). При оценке полученных результатов учитывались нормативные показатели для каждого теста, а также пол и возраст ребенка на момент забора крови.

Систематизация материала и первичная математическая обработка была выполнена с помощью таблиц Microsoft Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало присутствие полиморфизмов изучаемых генов у 195 детей (97,0 %). Отсутствие аллелей риска было зарегистрировано лишь в 6 случаях (3,0 % от числа обследованных детей). Аллели риска по одному из указанных полиморфизмов наблюдались в 39 случаях (19,4 %), по 2 полиморфизмам - в 86 случаях (42,8 %), по 3 полиморфизмам - в 63 случаях (31,3 %), по 4 полиморфизмам - в 7 случаях (3,5 %).

В группе мальчиков отсутствие аллелей риска по указанным полиморфизмам зарегистрировано в 2 случаях (2,0 % от числа обследованных мальчиков), в группе девочек в 4 случаях (4,0 % от числа обследованных девочек). Аллель риска по одному полиморфизму регистрировалась в группе мальчиков в 19 случаях (19,0 %), в группе девочек в 20 случаях (20,0 %). Сочетание аллелей риска 2-х полиморфизмов обнаруживалось в группе мальчиков в 47 (46,5 %), в группе девочек в 39 (39,0 %) случаях. Сочетание аллелей риска по 3-м полиморфизмам встречалось в группе мальчиков в 30 случаях (29,7 %), в группе девочек в 33 случаях (33,0 %). Сочетание аллелей риска по 4-м полиморфизмам встречалось в группе мальчиков в 3-случаях (3,0 %) в группе девочек - в 4-х случаях (4,0 %).

В группу детей, у которых концентрация гомоцистеина была менее 8 мкмоль/л вошел 41 ребенок (20,4 %), в группу, имеющую концентрацию гомоцистеина в крови в пределах 8-10 мкмоль/л - 62 ребенка (30,8 %), в

групу, имеющую концентрацию гомоцистеина свыше 10 мкмоль/л - 98 детей (48,8 %). В 4-х случаях уровни гомоцистеина находились в пределах 30-100 мкмоль/л. Всего концентрация гомоцистеина свыше 8 мкмоль/л зарегистрирована у 160 детей (79,6 %).

Полиморфизм MTHFR C677T (гомозиготный и гетерозиготные варианты) встречался в 98 из 201 случая (48,8 % от числа всех случаев). При этом, концентрация гомоцистеина менее 8 мкмоль/л выявлена в 17 случаях (17,35±3,83 %) - 1-я подгруппа, в пределах 8-10 мкмоль/л – в 23 случаях (23,47 ±4,28 %) – 2-я подгруппа, более 10 мкмоль/л - в 58 случаях (59,18±4,96 %) – 3-я подгруппа. Выявлена достоверная статистическая разница ($p<0,05$) между 1-й и 3-й подгруппами.

Полиморфизм MTHFR A1298C (гомозиготный и гетерозиготные варианты) встречался в 102 из 201 случая (50,7 % от числа всех случаев). При этом, концентрация гомоцистеина менее 8 мкмоль/л выявлена в 18 случаях (17,65 ± 3,77 %) – 1-я подгруппа, в пределах 8-10 мкмоль/л – в 33 случаях (32,35 ±4,63 %) – 2-я подгруппа, более 10 мкмоль/л - в 51 случаях (50,0±4,95 %) – 3-я подгруппа. Выявлена достоверная статистическая разница ($p<0,05$) между 1-й и 3-й подгруппами.

Полиморфизм MTR A2756G (гомозиготный и гетерозиготные варианты) встречался в 68 из 201 случая (33,8 % от числа всех случаев). При этом, концентрация гомоцистеина менее 8 мкмоль/л выявлена в 17 случаях (25,0 ± 5,25 %) – 1-я подгруппа, в пределах 8-10 мкмоль/л – в 22 случаях (32,35 ± 5,67 %) – 2-я подгруппа, более 10 мкмоль/л - в 29 случаях (42,65±6,0 %) – 3-я подгруппа. Выявлена достоверная статистическая разница ($p<0,05$) между 1-й и 3-й подгруппами.

Полиморфизм MTRR A66G (гомозиготный и гетерозиготные варианты) встречался в 159 из 201 случая (79,1 % от числа всех случаев). При этом, концентрация гомоцистеина менее 8 мкмоль/л выявлена в 31 случае (19,50±3,14 %) – 1-я подгруппа, в пределах 8-10 мкмоль/л – в 43 случаях (27,04±3,52 %) – 2-я подгруппа, более 10 мкмоль/л - в 85 случаях (53,46±3,96 %) – 3-я подгруппа. Выявлена достоверная статистическая разница ($p<0,05$) между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й подгруппами.

Гетерозиготные варианты всех изученных полиморфизмов встречались чаще, чем гомозиготные.

Проведенное исследование показало зависимость концентрации гомоцистеина от всех исследуемых полиморфизмов. Уровень гомоцистеина в крови свыше 8 мкмоль/л (установлен нами как физиологический для данной возрастной группы детей) превышен в отношении полиморфизма MTHFR C677T в 81 случае (82,65 %), в отношении полиморфизма MTHFR A1298C в 84 случаях (82,35 %), в отношении полиморфизма MTR A2756G в 51 случае (75,0 %), в отношении полиморфизма MTRR A66G в 128 случаях (80,5 %). Данная ситуация связана, в значительной мере, с высокой частотой сочетаний определяемых полиморфизмов в изучаемой группе детей.

В литературе приводятся сведения об особой роли гомозиготного варианта полиморфизма C677T (генотип T/T), приводящего к снижению активности фермента MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы) на 70 %, при этом происходит повышение уровня гомоцистеина в крови. Комплаунд-гетерозиготность по аллелям 677T и 1298C этого гена сопровождается

снижением активности фермента на 40-50 %, повышением концентрации гомоцистеина, так же, как при гомозиготном носительстве аллеля 677T [4, 5]. В связи с этим, нами проводилась оценка частоты встречаемости гомоцистеинемии в группах детей с указанными мутациями.

Суммарно гомозиготный аллельный вариант 677T и компаунд-гетерозиготность по аллелям 677T и 1298C обнаруживались в 54 случаях (26,9 % от числа всех обследованных детей). При этом, концентрация гомоцистеина в крови менее 8 мкмоль/л наблюдалась у 6 детей 11,1±4,28 % (1-я подгруппа), в пределах 8-10 мкмоль/л - у 10 детей -18,52±5,29 % (2-я подгруппа), более 10 мкмоль/л – у 38 детей -70,4±6,21 % (3-я подгруппа). Статистические различия ($p < 0,05$) установлены между 1-й и 3-й и 2-й и 3-й подгруппами.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о нарушении функционирования фолатного цикла в большинстве случаев. Наличие сочетаний нескольких генетических полиморфизмов (в 77,6 % случаев и зарегистрировано носительство двух, трех и четырех аллелей риска) является в условиях экологического неблагополучия причиной повышения уровня гомоцистеина свыше физиологической нормы в 79,6 % случаев, свидетельствующего о серьезных нарушениях обмена веществ в организме детей. Учитывая мультифакториальный характер данной патологии, необходимо дальнейшее изучение внешнесредовых факторов, способствующих проявлению дефектного генома.

Выводы. Генетическое исследование детей из семей, постоянно проживающих после аварии на Чернобыльской атомной электростанции в Полесском и Иванковском районах, выявило в 97,0 % случаев полиморфные аллельные варианты (аллели риска) генов MTHFR, MTR, MTRR, контролирующих фолатный цикл. При этом 77,6 % случаев зарегистрировано носительство двух, трех и четырех аллелей риска. Генетическое неблагополучие фолатного цикла проявляется повышением уровня гомоцистеина в крови, и создает реальную угрозу для развития детского организма.

Литература

1. Бандажевский Ю.И. Чернобыль 25 лет: инкорпорированные радионуклиды Cs-137 и здоровье людей / Ю.И. Бандажевский, Н.Ф. Дубовая, Г.С. Бандажевская и др.; под ред. проф. Ю.И. Бандажевского. - К.: Координационный аналитический центр «Экология и здоровье», 2011. – 156 с.
2. Potter K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? / K. Potter // Clin. Biochem. Rev. – 2008. – V. 29. - P. 27-30.
3. Lentz S.R., Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? / S.R. Lentz, W.G. Haynes // Clin. J. Med. – 2004. - V. 71. - P.729-734.
4. Фетисова И.Н., Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / И.Н. Фетисова, А.С. Добролюбов, М.А. Липин // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. X., № 1. – С. 91-96.
5. Weisberg I. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity / I. Weisberg, P. Tran, B. Christensen [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 1998. - Vol. 64. - P.169-172.

Ю.І. Бандажевський, Н.Ф. Дубова

Генетичні дефекти при порушенні функціонування циклу фолієвої кислоти у дітей, які мешкають на території, що постраждала від аварії на ЧАЕС

Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я», Іванків,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, Київ

Вступ. Райони, що постраждали від аварії на ЧАЕС, відрізняються високим рівнем онкологічної захворюваності населення, однією з причин якої можуть бути зміни в геномі, що контролює основні напрямки обміну речовин в організмі.

Мета. Оцінити стан фолатного циклу у дітей з сімей, які постійно проживають на території, що постраждала від аварії на ЧАЕС, за результатами визначення гомоцистеїну в крові і поліморфізмів генів фолатного циклу.

Методи. Лабораторний, математико-статистичний.

Результати. Обстежена 201 дитина (101 хлопчик і 100 дівчаток) у віці 13-17 років. Концентрація гомоцистеїну у крові понад 8 мкмоль/л зареєстрована у 79,6 % дітей. З них у 4-х випадках рівень гомоцистеїну знаходився в межах 30-100 мкмоль/л. Поліморфізми генів MTHFR, MTR, MTRR були виявлені в 97,0 % випадків, при цьому в 77,6 % випадків зареєстровано носійство двох, трьох і чотирьох алелей ризику. Гетерозиготні варіанти всіх вивчених поліморфізмів зустрічалися частіше, ніж гомозиготні. Зі збільшенням числа поліморфних алелей генів MTHFR, MTR, MTRR кількість дітей з гіпергомоцистеїнемією збільшується. Найбільш чітко ця залежність спостерігалась у групі хлопчиків.

Висновки. Генетичне неблагополуччя фолатного циклу проявляється підвищенням рівня гомоцистеїну у крові і створює реальну загрозу для розвитку дитячого організму.

Ключові слова: діти, Чорнобильська катастрофа, радіоактивно забруднені території, гомоцистеїн, фолатний цикл.

Yu.I. Bandazhevsky, N.F. Dubovaya

Genetic defects in violation of functioning cycle folic acid in children living in areas affected by the Chernobyl accident

«Ecology and Health» Coordination and Analytical Centre, Ivankov,

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Introduction. The areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident are characterised by high cancer incidence rates and changes in the genome that controls main processes of the metabolism in the body can be the reasons of it.

Aim. To evaluate the condition of folate cycle in children from families living in areas affected by the Chernobyl accident by the results of determination of homocysteine in the blood and gene polymorphisms of folate cycle.

Methods. Laboratory, mathematical statistical.

Results. There were examined 201 children aged 13-17 years (101 boys and 100 girls) during the study. The concentration of homocysteine in the blood of more than 8 mmol/l was registered in 79.6 % of children. In 4 cases homocysteine levels were in the range of 30-100 mmol/l. Gene polymorphisms MTHFR, MTR, MTRR were found in 97.0 % of cases, while carrier of two, three and four risk alleles were registered in 77.6 % of cases. Heterozygous variants of all studied polymorphisms occurred more often than homozygous. The number of children with hyperhomocysteinemia were

increasing with an increase of polymorphic alleles of genes MTHFR, MTR, MTRR. Such dependence was observed most clearly in the group of boys.

Conclusions. The genetic defects of folate cycle are manifested by increased levels of homocysteine in the blood, and creates a real threat to the development of the child's organism.

Key words: children, the Chernobyl accident, radioactively contaminated areas, homocysteine, folate cycle.

Відомості про авторів:

Дубова Наталія Федорівна - Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, доцент кафедри гігієни харчування і ГДП, к.м.н., доцент. Адреса: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Бандажевський Юрій Іванович - Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я», Голова правління, д.м.н., професор. Адреса: 07200, смт. Іванків, вул. Поліська, 65.

УДК: (616-006:615.28):614.2

© Д.В.ВАРИВОНЧИК, І.В.БЛАГУН, 2016

Д.В.Варивончик, І.В.Благун

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА В СКЛАДНИХ УМОВАХ ОСВІТЛЕНОСТІ ВУГІЛЬНИХ ШАХТ

ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, м. Київ,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Вступ. Вугледобування є однією з пріоритетних галузей промисловості України. Низька освітленість робочої зони у шахтах визначає особливості функціонування органа зору у працівників.

Мета. Проаналізувати наукові дослідження щодо особливостей освітлення вугільних шахт та функціонування зорового аналізатора працівників.

Матеріали та методи. Проводився системний аналіз наукових першоджерел з використанням «PubMed» (глибина пошуку 1950 – 2016 роки).

Результати. Функціонування органа зору характеризується скотопічним та мезопічними характером зору. Це значно знижує центральну гостроту зору, кольорову чутливість, підвищує загальну світлочутливість та зміщує максимальну спектральну чутливість, порушує світлову адаптацію, бінокулярний та глибинний зір, що є причиною ністагму та передумовою для збільшення частоти виробничих травм. А також характеризується порушенням функції та пошкодження сітківки ока внаслідок інтенсивного впливу від точкових джерел світла, які використовуються для загального та локального освітлення шахт.

Висновки. Майже відсутні сучасні дослідження, присвячені вивченню функціональних та морфологічних змін зорового аналізатора в складних світових умовах, які наявні у вугільних шахт, що визначає актуальність подальших досліджень.

Ключові слова: вугільні шахти, складні умови освітленості, функціонування, зоровий аналізатор.

Вступ. Вугледобування є однією з пріоритетних галузей промисловості України. За умовами праці вугільнодобувна галузь відноситься до галузей з