

© Н.В. Зайцева¹, О.В. Долгих¹, Р.А. Предеина¹, Д.Г. Дианова¹,
А.В. Кривцов¹, О.А. Бубнова¹, О.О. Синицына²

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения»

г. Пермь, Россия

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены
окружающей среды Им. А.Н. Сысина»

г. Москва, Россия

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Аннотация. Дезинтеграция иммунной системы при воздействии на организм человека факторов химической этиологии проявляется в нарушении иммунной регуляции. У работников, экспонированных ванадием, выявлена достоверно повышенная над группой контроля распространенность гетерозиготного варианта генов копропорфириногенаксидазы, металлопротеиназы и белка р53, а также повышенный по отношению к группе контроля уровень содержания антител (IgG) к ванадию. Иммунорегуляторные нарушения ассоциированы с достоверным увеличением частоты встречаемости патологической аллели по гену р53 у работающих в дуплекс цехе по сравнению с контрольной группой, а также с более высокой частотой встречаемости среди них гетерозигот по нескольким соматическим генам (MMP9, TNF, CPOX) у работающих в условиях металлургического производства. Представленные данные свидетельствуют о формировании у работников негативных иммуногенетических ассоциаций, которые могут служить причиной возникновения аутоиммунных и пролиферативных заболеваний в условиях контаминации биосреды примесями, содержащими ванадий.

Ключевые слова: ванадий, IgG к ванадию, ген копропорфириногенаксидазы, ген металлопротеиназы.

© N.V. Zaitseva¹, O.V. Dolgikh¹, R.A. Predeina¹, D.G. Dianova¹,
A.V. Krivtsov¹, O.A. Bubnova¹, O.O. Sinitsina²

¹ Federal Scientific Centre for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies

Perm, Russia

² Research Institute for Human Ecology and Environmental Hygiene named after A.N. Sytin

Moscow, Russia

GENE POLYMORPHISM AND IMMUNE REGULATION FEATURES IN METALLURGICAL PRODUCTION EMPLOYEES

Abstract. Immune system disintegration under the impact of chemical factors develops immune regulation disorders. The employees exposed to vanadium show the authentically increased prevalence of heterozygous type of coproporphyrin oxidase agent, metalloproteinase gene and protein p53 in comparison with the control group and an increased level of antibody (IgG) to vanadium. Immunoregulation disorders are associated with the abnormal allele ratio increasing of gene p53 in duplex process comparing with the control group and with the authentically increased prevalence of heterozygote among them on several somatic genes (MMP9, TNF, CPOX) in metallurgical production employees. The submitted data confirm the development of adverse immunogenetic associations which can cause autoimmune and proliferative diseases along with the biological media contamination with impurities, containing vanadium.

Key words: vanadium, IgG to vanadium, coproporphyrin agent oxidase gene, metalloproteinase gene.

Введение. Вследствие генетической гетерогенности популяции человека в ней присутствуют индивиды, генетические особенности которых обуславливают повышенную чувствительность к действию мутагенов [1, 2, 7, 8, 9]. В связи с этим, актуальной проблемой является выявление устойчивости организма отдельного человека и популяции к действию химических агентов, связанной с полиморфизмом генов, отвечающих за биохимический и иммунологический гомеостаз [5, 6].

Восприимчивость организма к воздействию техногенных химических факторов в значительной мере зависит от особенностей генетических ассоциаций, определяющих: активность ферментов системы детоксикации ксенобиотиков; активность факторов, участвующих в патогенезе техногенных нарушений в органах-мишенях; состояние белков предрасположенности к онкопролиферативным состояниям; активность состояния компонентов иммунного ответа [4, 5].

Особую актуальность представляет изучение генетически опосредованных событий регуляции иммунного ответа в условиях гаптенной нагрузки (например, тяжелыми металлами) для профилактического обеспечения путей защиты и стабилизации генома человека в условиях производства [6, 7, 8].

Цель – оценка особенностей иммунорегуляции у работающих на металлургическом производстве.

Материалы и методы. При углубленном изучении состояния здоровья работающих на крупном металлургическом предприятии Пермского края выполнено генетическое и иммунологическое диагностическое обследование 67 человек (основная группа) в ферросплавном цехе (31 человек) и в дулекс цехе (36 человек) и 80 человек, у которых ванадий не являлся фактором воздействия производственной среды (группа контроля). При выполнении химико-аналитических исследований крови контрольная группа составила 108 человек. Основные и контрольная группа были сопоставимы по полу, возрасту, соматической заболеваемости и национальной принадлежности.

Для определения уровня экспрессии рецептора к фактору некроза опухоли- α 1-го типа (ФНО α , TNFRI – tumor necrosis factor receptor I) использовали цитофлюориметрический метод, основанный на взаимодействии соответствующих моноклональных антител (МКАТ) с мембранным рецептором к TNF α на лимфоцитах. Клетки (1×10^6 клеток/мл) отмывали фосфатно-солевым буфером ($pH=7,2$) (PBS) и окрашивали стандартными МКАТ к рецептору TNFRI, меченными PE (Phycoerythrin) согласно протоколу фирмы-производителя «Becton Coulter» («BC», USA). Содержание лимфоцитов, флуоресцирующих на FL2-канале (568 – 590 нм), анализировали с помощью проточного цитофлюориметра FACSCalibur («BD», USA).

Определение внутриклеточного маркера апоптоза – p53-протеина, проводилось с помощью моноклональных антител против белка p53, конъюгированных с фикоэритрином. Для анализа использовалась суспензия мононуклеарных клеток периферической крови, выделенных путем центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина. Затем клетки, дважды отмытые в холодном фосфатно-солевом буфере, ресуспендировали в буфере для разведения клеток Cell Wash (1×10^6 клеток/мл) и окрашивали стандартными МКАТ согласно протоколу фирмы-производителя («BC», USA). Сбор данных проводили на проточном цитометре.

Регистрацию апоптоза лимфоцитов проводили методом, основанным на определении экспрессии на наружной мембране молекул фосфатидилсерина с помощью аннексина V, конъюгированного с FITC (Annexin V-FITC) и фрагментации ДНК с помощью витального красителя 7-AAD (7-amino-actinomycin D) («BC», USA) (вторая контрольная группа). После отмывания клетки (1×10^6 клеток/мл) ресуспендировали в рабочем растворе буфера для окрашивания и инкубировали с добавлением красителей («BC», USA). Через 15 мин их фиксировали рабочим раствором связывающего буфера и подвергали проточной цитофлюориметрии на

цитометре FACSCalibur («BD», USA), при этом регистрировали суммарно не менее 10.000 событий.

Annexin V конъюгированный с флуорохромом FITC сохраняет высокую аффинность к фосфатидилсерину (PS) и таким образом используется как чувствительная метка для анализа апоптотических клеток (первая контрольная группа). Поскольку транслокация PS наблюдается на ранней стадии апоптоза, окрашивание клеток с помощью Annexin V-FITC позволяет выявить более раннюю стадию апоптоза. На ранней стадии сохраняется целостность клеточной мембраны, нарушение которой характерно для поздних стадий клеточной гибели. Поэтому окрашивание клеток Annexin V-FITC проводится одновременно с витальным красителем, таким как пропидиум йодид, что позволяет идентифицировать клетки на ранней стадии апоптоза (Annexin V-FITC⁺7-AAD⁻). Живые клетки негативны по Annexin V и 7-AAD (Annexin V-FITC⁻7-AAD⁻). Клетки, находящиеся на поздней стадии апоптоза или уже погибшие, будут позитивны по Annexin V и PI (Annexin V-FITC⁺7-AAD⁺).

Цитокины (IL1 β , IL4, IL6, IL8, IL10, IFN γ , TNF α) (пг/мл) определяли с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск) на анализаторе «Elx808IU».

Для изучения влияния ванадия на включение клеток в апоптоз суспензию лейкоцитов инкубировали с референтной концентрацией ванадия (0,0005 мкг/см³) в течение 1 часа при 37 °C (опытная проба). В качестве контроля кровь и лейкоцитарные клетки без добавления ванадия инкубировались при таких же условиях. Уровень апоптоза лимфоцитов определяли с помощью окрашивания Аннексин V-FITC и 7-AAD.

Забор материала для ПЦР проводился методом взятия мазков со слизистой оболочки ротоглотки. Затем проводили выделение ДНК с помощью сорбентного метода, в основе которого лежит разрушение клеток с дальнейшей сорбцией нуклеиновых кислот на сорбент.

Для исследования полиморфных вариантов в изучаемых генах использовали методику ПЦР, в основе которой лежит реакция амплификации и детекция продуктов этой реакции в режиме реального времени с помощью флюоресцентных меток, которыми предварительно помечают используемые для реакции амплификации праймеры. Для одновременной детекции нескольких продуктов реакции используют разные флюоресцентные метки и зонды (мультиплексная ПЦР). В качестве праймеров использовали участок ДНК гена *p53* (rs1042522), гена фактора некроза опухоли (*TNFA*), гена металлопротеиназы (ММР9), гена копропорфириногеноксидазы (CPOX). Для определения генотипа человека использовали метод аллельной дискриминации, когда различия между гетерозиготами, гомозиготами дикого и минорного вариантов устанавливали по различиям в протекании реакций амплификации соответствующих праймеров.

Исследование биосред (кровь) на содержание металлов (мг/дм³) выполнено в соответствии с методическими указаниями МУК 44.763-99-4.1.799-99 МЗ России методом прямого определения на масс-спектрометре с индуктивно связанной плазмой.

Для статистической обработки результатов исследования применялись методы математической статистики с помощью программы Microsoft® Office Excel 2003 и пакета прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft, США). Статистический анализ данных проводился методами описательной статистики и сравнения выборок (с использованием *t* критерия Стьюдента), корреляционного анализа (с использованием коэффициента корреляции и коэффициента детерминации). Характер статистического распределения по выборкам устанавливали по критерию согласия – χ^2 . Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные признаки представлены как $M \pm m$ (среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего). Достоверность отличий между группами считали значимыми при $p < 0,05$ [2].

Результаты и их обсуждение. С целью оценки условий труда были использованы результаты производственного контроля на рабочих местах, исследования по определению содержания химических соединений (диванадий пентоксид, ванадий содержащие шлаки) в воздухе рабочей зоны, а также результаты аттестации рабочих мест по условиям труда (табл. 1).

Таблица 1

Приоритетные производственные факторы и их концентрации, воздействующие на здоровье работающих

Производственный фактор	Содержание на рабочем месте	Нормативное значение	Доли ПДК
диванадий пентоксид	0,07–2,60 мг/м ³	0,5 мг/м ³	0,14ПДК–5,2ПДК
ванадий содержащие шлаки (пыль)	1,7–71,2 мг/м ³	4,0 мг/м ³	0,43ПДК–17,8ПДК

Среди химических веществ, присутствующих в воздухе рабочей зоны, приоритетными по воздействию на состояние здоровья являются соединения ванадия, концентрации которых превышают допустимые уровни до 17,8 раза согласно ГН 2.2.5.1313–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Среди химических веществ, воздействующих на работников дуплекс цеха, преобладающее значение по воздействию на состояние здоровья работающих имеют ванадийсодержащие шлаки (пыль), их содержание в воздухе рабочей зоны превышает предельно допустимые концентрации 2,3–14,5 раза. Рабочая зона ферросплавного цеха отличалась превышением нормативов по диванадий пентоксиду (превышение ПДК в 1,1–5,2 раза) и ванадий содержащим шлакам (пыль) – превышение ПДК в 1,3–19,3 раза. Оценка уровня котаминации биосред всех обследуемых продемонстрировала, что средняя концентрация ванадия в крови работающих в условиях производства статистически значимо выше референтных значений (табл. 2).

Таблица 2

Уровень контаминации низкомолекулярных химических соединений в крови обследованных ($M \pm m$)

Показатель	Норма ($n = 100$)	Контрольная группа ($n = 108$)	Основная группа ($n = 46$)
Ванадий, мг/дм ³	0,00463±0,0008	0,00136±0,00021	0,0060±0,00059*

Примечание: * – разница достоверна по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$).

Оценка иммунного статуса выявила, что у обследуемых основной группы статистически значимо повышено количество CD4⁺ CD25⁺127⁻-лимфоцитов (по относительной и абсолютной величинам) по сравнению с контрольными значениями (табл. 3). Продемонстрировано, что у работающих в условиях производства достоверно снижена экспрессия p53 и TNFR, а также количество апоптотических клеток относительно значений, зафиксированных в контрольной группе.

Таблица 3

Характеристика отдельных показателей иммунной системы обследуемых

Показатели	Контрольная группа (n = 33), M±m	Основная группа (n = 44), M±m
CD4 ⁺ CD25 ⁺ 127 ⁻ , %	0,55±0,06	1,97±0,19*
CD4 ⁺ CD25 ⁺ 127 ⁻ , 10 ⁹ /дм ³	0,01±0,001	0,038±0,004*
p53, %	3,42±0,29	1,44±0,11*
TNFR, %	3,31±0,27	1,39±0,11*
Annexin V-FITC ⁺ 7AAD ⁻ , %	3,09±0,20	0,93±0,06*
Annexin V-FITC ⁺ 7AAD ⁺ , %	6,96±0,51	7,57±0,47

Примечание: * – разница достоверна по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

Определение причинно-следственной связи между клеточной регуляцией и специфической химической контаминацией на основе математического моделирования (вероятность модификации эффекта по отношению к норме при изменении концентрации контаминанта в биосреде) выявило недействующие уровни (НУ) для ванадия (табл. 4).

Таблица 4

Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта»

Маркер Экспози- ции	Маркер эффекта	Направле- ние изменения показателя	b ₀	b ₁	R ²	F	p	НУ
Ванадий	CD3+CD25 ⁺ , %	Понижение	-0,19±0,0001	16,33±5,21	0,56	51,20	0,0001	0,0028
	CD3+CD25 ⁺ , 10 ⁹ /дм ³		-1,78±0,0007	37,18±87,62	0,30	15,77	0,0001	

Оценка цитокинового профиля позволила установить статистически значимые отличия у обследуемых основной группы над контрольной по критерию фактора некроза опухоли (табл. 5). Полученные данные свидетельствуют о существовании антигенной стимуляции у работающих в условиях вредного производства, что способствует перестройке рецепторов лимфоцитов и изменению внутриклеточного белка p53, вместе с другими белками отвечающего за клеточный ответ на присутствие антигена (гаптена) в организме.

Таблица 5

Характеристика цитокинового профиля обследуемых

Показатели	Контрольная группа (n = 74), $M \pm m$	Основная группа (n = 25), $M \pm m$
IL4, пг/мл	0,80±0,06	0,90±0,20
IL6, пг/мл	1,75±0,14	2,54±0,84
IFN γ , пг/мл	5,64±0,56	4,08±0,99
TNF α , пг/мл	1,56±0,15	2,75±0,35*

Примечание: * – разница достоверна по сравнению с контрольной группой ($p = 0,002$).

Установлен повышенный, по сравнению с контрольной группой, уровень специфической сенсибилизации к ванадию по критерию IgG ($p = 0,021$). Было выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости патологической аллели по гену p53 у работающих в дуплекс цехе по сравнению с контрольной группой. Работающие в дуплекс цехе характеризуются преимущественно более высокой частотой встречаемости среди них гетерозигот генов MMP9 и p53, а работающие в ферросплавном цехе отличаются преимущественно гетерозиготным вариантом гена CPOX (табл. 6).

При этом соотношение аллелей изученных генов в исследуемых группах достоверно различалось за счет избыточной распространенности гетерозиготного аллельного варианта у работающих в ферросплавном цехе (ген копропорфириногенаксидазы) и дуплекс цехе (ген металлопротеиназы 9). Это говорит об избыточном генетическом риске возникновения иммунотоксических и иммунопролиферативных нарушений.

Таблица 6

**Распределение частот генов у работающих
на металлургическом комбинате**

Ген (ОНП)	Генотип/аллель	Ферросплавный цех	Дуплекс цех	контроль
p53	CC	58 % (18)	41 % (14)	53 % (42)
	GC	29 % (9)	41 % (14)*	36 % (29)
	GG	13 % (4)	18 % (8)	11 % (9)
	C	73 %	62 %	71 %
	G	27 %	38 %*	29 %
TNFA	GG	71 % (22)	79,5 % (27)	65 % (52)
	AG	29 % (9)	20,5 % (7)	35 % (28)
	AA	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
	G	85 %	90 %	82,5 %
	A	15 %	10 %	17,5 %
CPOX	AA	71 % (22)	79,5 % (27)	83 % (66)
	AC	29 % (9)*	20,5 % (7)	16 % (13)
	CC	0 % (0)	0 % (0)	1 % (1)
	A	85 %	90 %	91 %
	C	15 %	10 %	9 %
MMP9	AA	35,5 % (11)	26 % (9)	45 % (36)
	AG	55 % (17)	62 % (21)*	41 % (33)
	GG	9,5 % (3)	12 % (4)	14 % (11)
	A	63 %	57 %	66 %
	G	37 %	43 %	34 %

Примечание: * – разница достоверна по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о существовании антигенной стимуляции у работающих в условиях вредного производства, что способствует перестройке клеточных рецепторов и их лигандов, цитокиновой регуляции и транскрипционного фактора (белка p53), вместе с другими белками отвечающего за клеточный ответ на присутствие антигена (гаптена) в организме.

2. Установленные иммунорегуляторные нарушения ассоциированы с гетерозиготными вариантами аллелей генов копропорфириногеноксидазы (ферросплавный цех), металлопротеиназы и белка p53 (дуплекс цех), что ведет к формированию аутоиммунных и пролиферативных заболеваний в условиях контаминации биосред примесями, содержащими ванадий.

Список литературы:

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / под ред. Н.Е. Бузикашвили. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Долгих О.В., Кривцов А.В., Гугович А.М., Харахорина Р.А., Ланин Д.В., Лыхина Т.С., Сафонова М.А. Иммунологические и генетические маркеры воздействия ароматических углеводородов на работающих // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 12. – С. 30–33.
3. Долгих О.В., Кривцов А.В., Дианова Д.Г., Гугович А.М., Харахорина Р.А. Полиморфизм гена фактора некроза опухоли и гена СРОХ у работающих в условиях химического производства // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 11. – С. 29–32.
4. Долгих О.В., Кривцов А.В., Харахорина Р.А., Ланин Д.В. Иммунные и ДНК-маркеры воздействия техногенной нагрузки // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4. – С. 240–241.
5. Измеров Н.Ф. Профессиональный отбор в медицине труда // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 3. – С. 1–5.
6. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности реактивности лимфоцитов в условиях экспозиции тяжелыми металлами // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10. – Вып. 2. – С. 129–132.
7. Ланин Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 1. – С. 73–81.
8. Профессиональный риск для здоровья работников: руководство / под ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. – М.: Тривант, 2003. – 448 с.
9. Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Иванов С.И. Современные научные проблемы совершенствования методологии оценки риска здоровью населения // Гигиена и санитария. – 2005. – № 2. – С. 3–8.

References

1. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medical-biological statistics.]. Edited by N.E. Buzikashvili. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. (in Russian).
2. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Gugovich A.M., Kharakhorina R.A., Lanin D.V., Lykhina T.S., Safonova M.A. Immunologicheskie i geneticheskie markery vozdeystviya aromaticeskikh uglevodorodov na rabotayushchikh [Immunologic and genetic markers of the influence of aromatic hydrocarbons on employees]. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2012, no. 12, pp. 30–33 (in Russian).
3. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Dianova D.G., Gugovich A.M., Kharakhorina R.A. Polimorfizm gena faktora nekroza opukholi i gena SROKh u rabotayushchikh v usloviyakh khimicheskogo proizvodstva [Polymorphism of tumour necrosis factor gene and SPOX gene in employees under the conditions of

chemical industry]. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2011, no. 11, pp. 29–32 (in Russian).

4. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Kharakhorina R.A., Lanin D.V. Immunnye i DNK-markery vozdeystviya tekhnogennoy nagruzki [Immune and DNA- markers of technogenic burden influence]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2012, no. 4, pp. 240–241 (in Russian).

5. Izmerov N.F. Professional'nyy otbor v meditsine truda [Professional selection in occupational medicine]. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2006, no. 3, pp. 1–5 (in Russian).

6. Zaytseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Osobennosti reaktivnosti limfotsitov v usloviyakh ekspozitsii tyazhelymi metallami [Characteristics of lymphocyte reactivity under the conditions of heavy metal exposition]. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*, 2012, vol. 10, no. 2, pp. 129–132 (in Russian).

7. Lanin D.V. Analiz koregulyatsii immunnoy i neyroendokrinnoy sistem v usloviyakh vozdeystviya faktorov riska [Analysis of coregulation of the immune and neuroendocrine systems under the conditions of the influence of risk factors]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2013, no. 1, pp. 73–81 (in Russian).

8. Professional'nyy risk dlya zdorov'ya rabotnikov. Rukovodstvo [Professional risk for employees` health. Guide]. Edited by N.F. Izmerov, E.I. Denisov. Moscow: Trovant, 2003. 448 p. (in Russian).

9. Rakhmanin Yu.A., Novikov S.M., Ivanov S.I. Sovremennye nauchnye problemy sovershenstvovaniya metodologii otsenki riska zdorov'yu naseleniya [Present-day scientific problems of the development of the methodology of population health risk assessment]. *Gigiena i sanitariya*, 2005, no. 2, pp. 3–8 (in Russian).

Зайцева Нина Владимировна – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (тел.: 8 (342) 237-25-34, e-mail: znv@fcrisk.ru).

Долгих Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (тел.: 8(342)236-39-30, e-mail: oleg@fcrisk.ru).

Дианова Дина Гумеровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (тел. 8 (342) 236-39-30, e-mail: dianovadina@rambler.ru).

Предеина Регина Атласовна – младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических

технологий управления рисками здоровью населения» (тел. (342) 236-39-30, e-mail: itkinina-regina@yandex.ru).

Кривцов Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммуногенетики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (тел. (342) 236-39-30, e-mail: krivtsov@fcrisk.ru).

Синицына Оксана Олеговна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела анализа риска здоровью населения при воздействии факторов окружающей среды и лаборатории эколого-гигиенической оценки и прогнозирования токсичности веществ ФГБУ «Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды Им. А.Н. Сысина» (тел. (499) 340-80-97, e-mail: labtox430@mail.ru).

Бубнова Ольга Алексеевна – младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (тел. (342) 236-39-30, e-mail: oleg@fcrisk.ru).

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды Им. А.Н. Сысина», Россия, 119992, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1.

Zaitseva Nina Vladimirovna – corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Doctor of Medical Science, professor, head of the Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies (tel.: 8 (342) 237-25-34, e-mail: root@fcrisk.ru).

Dolgikh Oleg Vladimirovich – Doctor of Medical Science, professor, head of the department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies (tel.: 8 (342) 236-39-30, e-mail: oleg@fcrisk.ru).

Dianova Dina Gumerovna – Candidate of Medical Science, senior researcher of the laboratory of cellular diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies (tel.: 8 (342) 236-39-30, e-mail: dianovadina@rambler.ru).

Predeina Regina Atlasovna – junior researcher of the department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies (tel.: 8 (342) 236-39-30, e-mail: itkinina-regina@yandex.ru).

Krivtsov Aleksandr Vladimirovich – Candidate of Medical Science, head of immunogenetics laboratory, Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies (tel.: 8 (342) 236-39-30, e-mail: krivtsov@fcrisk.ru).

Sinitsyna Oksana Olegovna – Doctor of Medical Science, professor, deputy director for science, head of the department of analysis of population health risks under environmental

factors and laboratory of ecological – hygienic prognosis of substance toxicity, Research Institute for Human Ecology and Environmental Hygiene named after A.N. Sysin (tel.: 8 (499) 340-80-97, e-mail: labtox430@mail.ru).

Bubnova Olga Alekseevna – junior researcher of the department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies (tel.: 8 (342) 236-39-30, e-mail: oleg@fcrisk.ru).

Federal Budget Scientific Institution «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies», Russia, Perm, 82, Monastyrskaya St., 614045.

Research Institute for Human Ecology and Environmental Hygiene named after A.N. Sysin, Russia, Moscow, 10, Pogodinskaya street, 1, 119992.