

ern schoolchildren / Gritsina O.P. [et al.] // Health. Medical ecology. Science. 2019. T. 2(78). P. 13-16.

6. Adam E.K., Snell E.K., Pendry P. Sleep timing and quantity in ecological and family context: a nationally representative time-diary study // J Fam Psychol. 2007. V. 21. No. 1. P. 4-19. DOI: 10.1037/0893-3200.21.1.4.

7. Adolescent sleep disparities: sex and racial/ethnic differences / Marczyk Organek K.D., Taylor D.J., Petrie T., et al. // Sleep Health. 2015. V. 1. № 1. pp. 36-39. DOI: 10.1016/j.sleh.2014.12.003.

8. Afzal U.M., Ali F.R. Sleep deprivation and the skin // Clin Exp Dermatol. 2023. V. 48. No. 10. P. 1113-1116. DOI: 10.1093/ced/llad196.

9. An epidemiologic study of self-reported sleep problems among Japanese adolescents / Ohida T., Osaki Y., Doi Y., et al. // Sleep. 2004. V. 27. No. 5. P. 978-985. DOI: 10.1093/sleep/27.5.978

10. Bah T.M., Goodman J., Iliff J.J. Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain // Neurotherapeutics. 2019. V. 16 No. 3. P. 554-568. DOI: 10.1007/s13311-019-00769-6.

11. Baranwal N., Yu P.K., Siegel N.S. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene // Progress in Cardiovascular Diseases. 2023. V. 77. P. 59-69. DOI: 10.1016/j.pcad.2023.02.005.

12. Carskadon M.A., Acebo C., Jenni O.G. Regulation of adolescent sleep: implications for behavior // Ann N Y Acad Sci. 2004. V. 1021. P. 276-91. DOI: 10.1196/annals.1308.032.

13. Chang S.W., Kang J.W. Association between Sleep Time and Blood Pressure in Korean Adolescents: Cross-Sectional Analysis of KNHANES VII // Children (Basel). 2021. V. 18. No. 8(12). P. 1202. DOI: 10.3390/children8121202. PMID: 34943398.

14. Corrêa M.M., Borges M.A.S., Oliveira

E.R.A. Sleep duration and overweight: is there a relationship in adolescence? // Rev Bras Epidemiol. 2021. V. 28. No. 24. P. e210031. DOI: 10.1590/1980-549720210031. PMID: 34076093.

15. Corresponding Changes in Sleep and Discrimination: A Three-year Longitudinal Study Among Ethnically/Racially Diverse Adolescents / Lorenzo K., Xie M., Cham H., et al. // J Youth Adolesc. 2024. Sep 19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39298096/> (accessed December 29, 2024) DOI: 10.1007/s10964-024-02086-4.

16. Digital media use and sleep in late adolescence and young adulthood: A systematic review / Brautsch L.A., Lund L., Andersen M.M., et al. // Sleep Med Rev. 2023. V. 68. P. 101742. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101742.

17. Evaluation of Two Strategies for Alleviating the Impact on the Circadian Cycle of Smartphone Screens. / Teran E., Yee-Rendon C.M., Ortega-Salazar J., et al. // Optom Vis Sci. 2020. V. 97. No.3. P. 207-217. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001485.

18. Mendelian randomization of individual sleep traits associated with major depressive disorder / Qiu-Qiang Z., et al. // J Affect Disord. 2024. V. 365. P. 105-111. DOI: 10.1016/j.jad.2024.08.068.

19. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report / Hirshkowitz M., Whiton K., Albert S.M., et al. // Sleep Health. 2015. V. 1. No. 4. P. 233-243. DOI: 10.1016/j.sleh.2015.10.004.

20. Racial/Ethnic and Sex/Gender Differences in Sleep Duration Trajectories From Adolescence to Adulthood in a US National Sample / Saelee R., Haardörfer R., Johnson D.A., et al. // Am J Epidemiol. 2023. V. 192. No. 1.P. 51-61. DOI: 10.1093/aje/kwac156.

21. Racial/ethnic sleep disparities in US school-aged children and adolescents: a review of the literature / Guglielmo D., Gazmararian J.A., Chung J., et al. // Sleep Health. 2018. V. 4. No. 1. P. 68-80. DOI: 10.1016/j.sleh.2017.09.005.

22. Sleep Duration and Injury-Related Risk Behaviors Among High School Students-United States 2007-2013 / Wheaton A.G., Olsen E.O., Miller G.F., Croft J.B. // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016. V. 65. P. 337-341. DOI: 10.15585/mmwr.mm6513a1.

23. Sleep in older adolescents. Results from a large cross-sectional, population-based study / Saxvig I.W., Bjorvatn B., Hysing M., et al. // J Sleep Res. 2021. V. 30. No. 4. P. e13263. DOI: 10.1111/jsr.13263.

24. Sleep timing, chronotype and social jet-lag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders / Taillard J., et al. // Biochem Pharmacol. 2021. V. 191. P. 114438. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114438.

25. Sugimoto M., Murakami K., Sasaki S. Temporal patterns of sleep and eating among children during school closure in Japan due to COVID-19 pandemic: associations with lifestyle behaviours and dietary intake // Public Health Nutr. 2023. V. 26. No. 2. P. 393-407. DOI: 10.1017/S1368980022001148.

26. The Nin Ja Sleep Study Group. Prolonged Sleep Latency and Reduced REM Latency Are Associated with Depressive Symptoms in a Japanese Working Population / Omichi C., et al. // Int J Environ Res Public Health. 2022. V. 19. No. 4. P. 2112. DOI: 10.3390/ijerph19042112.

27. Troynikov O., Watson C.G., Nawaz N. Sleep environments and sleep physiology: A review // J Therm Biol. 2018. V. 78. P. 192-203. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2018.09.012.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

К.Г. Старкова, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, В.Б. Алексеев, Т.А. Легостаева, А.С. Ширинкина

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.16

УДК 613.6:502.3:616.097

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМА Ile105Val ГЕНА *GSTP1* С МАРКЕРАМИ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ, ОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ В УСЛОВИЯХ БИОЭКСПОЗИЦИИ АЛЮМИНИЕМ

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82: **СТАРКОВА Ксения Геннадьевна** – к.б.н., зав. лаб., skg@fcrisk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5162-9234>, **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – акад. РАН, д.м.н., проф., научный руководитель, znv@fcrisk.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>, **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., проф., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>, **АЛЕКСЕЕВ Вадим Борисович** – д.м.н., директор, root@fcrisk.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5850-7232>, **ЛЕГОСТАЕВА Татьяна Андреевна** – врач, ms.legota@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1368-9703>, **ШИРИНКИНА Алиса Сергеевна** – н.с., shirinkina.ali@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7166-2448>.

Проведена оценка роли полиморфизма Ile105Val гена *GSTP1* (rs1695) в процессах регуляции клеточной гибели у детского населения в условиях биоэкспозиции алюминием. Уровень контаминации алюминием в моче у детей группы наблюдения превышал аналогичные показатели группы сравнения в 1,53 раза ($p=0,004$), наблюдалось изменение соотношения популяций иммунных клеток (снижение CD3+ и CD4+-лимфоцитов, $p=0,000-0,010$) на фоне нарушения общего оксидантно-антиоксидантного баланса ($p=0,004-0,042$). Показаны проапоптотические эффекты системы глутатиона, ассоциированные с повышенной частотой аллеля G гена *GSTP1* (rs1695), при изменении баланса регуляторных белков Bcl-2/Bax (снижение в 2,78 раза, $p<0,001$) и увеличении количества апоптотических AnnexinV-FITC+7AAD-клеток в 2,59 раза ($p=0,016$). По результатам проведенного исследования сформулирована гипотеза о роли *GSTP1* как продукта экспрессии гена *GSTP1* (rs1695) в регуляции процессов клеточной гибели при повышенном уровне контаминации

биосред алюминием. Таким образом, аллель G (105Val) гена детоксикации II фазы глутатион-S-трансферазы *GSTP1* может рассматриваться в качестве маркера чувствительности в обследованной группе и формировать повышенный риск иммунных нарушений ($RR=2,03$; $95\%CI=1,03-3,99$), в том числе дисрегуляции процессов клеточной гибели, в условиях биоэкспозиции алюминием.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, *Ile105Val GSTP1*, апоптоз, окислительный стресс, алюминий.

Evaluation of the role of the *Ile105Val* polymorphism of the *GSTP1* gene (rs1695) in the processes of cell death regulation in the child population under conditions of bioexposure to aluminum was carried out. The level of aluminum contamination in the urine of children in the observation group exceeded similar indicators in the comparison group by 1.53 times ($p=0.004$). A change in the ratio of immune cell populations was observed (a decrease in CD3+ and CD4+ lymphocytes, $p=0.000-0.010$) against the background of a violation of the overall oxidant-antioxidant balance ($p=0.004-0.042$). We identified the proapoptotic effects of the glutathione system associated with the increased frequency of G allele of the *GSTP1* gene (rs1695), with the balance sheet of regulatory proteins Bcl-2/Bax (decrease by 2.78 times, $p<0.001$) and an increase in the number of apoptotic AnnexinV-FITC+7ADD+ cells by 2.59 times ($p=0.016$). Based on the results of the study, a hypothesis on the role of *GSTP1* was formulated as an expression product *GSTP1* gene (rs1695), in the regulation of the processes of programmed cell death with an increased level of contamination of biological media with aluminum. Thus, the G allele (105Val) of the phase II detoxification gene of glutathione-S-transferase *GSTP1* can be considered as a marker of sensitivity in the examined group and can form an increased risk of immune disorders ($RR=2.03$; $95\%CI=1.03-3.99$), including dysregulation of cell death processes, under conditions of bioexposure to aluminum.

Keywords: genetic polymorphism; *Ile105Val GSTP1*; apoptosis; oxidative stress; aluminum.

Для цитирования: Старкова К.Г., Зайцева Н.В., Долгих О.В., Алексеев В.Б., Легостаева Т.А., Ширинкина А.С. Анализ ассоциаций полиморфизма *Ile105val* гена *GSTP1* с маркерами иммунной реактивности, оксидантного статуса и регуляции апоптоза у детского населения Красноярского края в условиях биоэкспозиции алюминием. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 68-72. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.16>

Введение. Алюминий, наиболее распространенный неэссенциальный химический элемент, составляет более 8% земной коры, а интенсивное развитие алюминиевой промышленности, вызванное растущим потреблением металла, приводит к повышению уровня экспозиции и вероятности развития неблагоприятных физиологических эффектов, включая заболевания костной системы, метаболический синдром, нейродегенеративные расстройства, онкопатологию [2]. Иммуноотропное действие металла реализуется через общие токсические свойства, включая прооксидантную, провоспалительную, проапоптотическую активность в отношении различных клеточных линий и тканей, через усложнение путей передачи клеточных сигналов, высвобождение цитокинов, повреждение ДНК и эпигенетические изменения [12].

В условиях высокого уровня накопления ксенобиотиков важное значение приобретает функциональное состояние ферментных систем биотрансформации, осуществляющих метаболические превращения токсических соединений [5]. Ферменты II фазы детоксикации ксенобиотиков системы глутатион-S-трансфераз (GST) выполняют обезвреживание электрофильных соединений путем конъюгации с глутатионом, участвуют в метаболизме эндогенных субстратов (гормонов, липидов, простагландинов), обеспечивая резистентность клеток к свободным радикалам и повреждению ДНК, а также участвуют в клеточной сигнализации, регуляции клеточного цикла [8]. Фермент *GSTP1* (π класс) играет важную роль в элиминации аэроген-

ных токсикантов, активно исследуется его участие в антиоксидантной защите и связь отдельных полиморфных вариантов гена *GSTP1* с предрасположенностью к различным патологическим состояниям, в том числе сердечно-сосудистым, atopическим, лимфопролиферативным заболеваниям [1].

Цель исследования: оценить роль полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* (rs1695) в процессах регуляции клеточной гибели у детского населения в условиях биоэкспозиции алюминием.

Материалы и методы. Исследование проводилось с участием детей дошкольного возраста (средний возраст $5,34 \pm 0,10$ года). Всего обследовали 64 ребенка, русские (56% мальчики и 44% девочки), из них 37 детей, постоянно проживающих в зоне влияния выбросов предприятия цветной металлургии (г. Красноярск), составили группу наблюдения, и 27 детей, проживающих на условно чистой территории (г. Дивногорск Красноярского края), вошли в группу сравнения. Сформированные группы были сопоставимы по возрастным и гендерным особенностям, этнической принадлежности ($p>0,05$). Все законные представители обследованных детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Содержание алюминия в моче определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на масс-спектрометре «Agilent 7500cx» (Agilent Technologies Inc., США). Гидроперекиси липидов исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем (Elabscience, КНР). Антиоксидантную активность плазмы опреде-

ляли колориметрическим методом на спектрофотометре 5400-ПЭ «Экрос» (Россия). Показатели апоптоза (регуляторные белки Bcl-2 и Bax, p53), фракции лимфоцитов по мембранным CD-маркерам изучали методом иммунофлуоресценции с использованием меченых моноклональных антител на проточном цитофлуориметре «FACS-Calibur» (Becton Dickinson, США). Регистрацию апоптоза лимфоцитов проводили через детекцию связывания с Annexin V-FITC и витальным красителем 7-AAD (7-amino-actinomycin D) с определением стадии раннего апоптоза (AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻-клетки) и позднего апоптоза или некроза (AnnexinV-FITC⁺7AAD⁺-клетки), используя коммерческие наборы (Becton Dickinson, США). Исследование полиморфизма *Ile105Val GSTP1* (rs1695) проводили с помощью наборов «SNP-скрин» (Синтол, Россия) методом ПЦР с детекцией в реальном времени на термоциклере «CFX96» (Bio-Rad, США).

Результаты исследования обрабатывали в программном продукте «Statistica 10.0» (Statsoft, США). Частоту аллелей и генотипов рассчитывали в онлайн-калькуляторе «Gen-Expert». Результаты исследования представлены в виде медианы и межквартильного интервала ($Me[IQR]$) или частоты (%). Сравнение проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия хи-квадрат (χ^2), рассчитывали отношение шансов OR (odds ratio), относительный риск RR (relative risk) с определением границ 95% доверительного интервала (95%CI). Построение моделей «маркер экспозиции – маркер эффекта» проводили мето-

Таблица 1

Маркеры иммунной реактивности и оксидантного статуса у обследованных детей с контаминацией биосред алюминием и в группе сравнения

Показатель	Группа наблюдения (n=37) Me[IQR]	Группа сравнения (n=27) Me[IQR]	p
Алюминий [моча], мг/дм ³	0,0069[0,0054]*	0,0045[0,0036]	0,004
Лейкоциты, 10 ⁹ /дм ³	5,5[1,9]	6,2[1,1]	0,045
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	67[5]	75[7]	<0,001
CD4 ⁺ -лимфоциты, %	37[11]	41[9]	0,010
Антиоксидантная активность плазмы, %	31,77[6,34]	37,39[9,55]	0,004
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³	227,5[90,2]	198,8[68,7]	0,042

Примечание. p – уровень значимости межгрупповых различий по U-критерию Манна-Уитни. * – референтный уровень содержания алюминия в моче <0,006 мг/дм³.

Таблица 2

Генетический анализ полиморфизма Ile105Val гена *GSTP1* (rs1695) у обследованных детей с контаминацией биосред алюминием и в группе сравнения

Генотип, аллель	Группа наблюдения (n=37), %	Группа сравнения (n=27), %	OR (95%CI)
AA	43,2	70,4	0,32 (0,11-0,92)
AG	45,9	25,9	2,43 (0,83-7,13)
GG	10,8	3,7	3,15 (0,33-29,93)
AA+AG	89,2	96,3	0,32 (0,03-3,01)
AG+GG	56,8	29,6	3,12 (1,09-8,92)*
A	66,2	83,3	0,39 (0,17-0,93)
G	33,8	16,7	2,55 (1,08-6,04)**
	RR(95%CI)=2,03(1,03-3,99)		
p ^{HWE}	0.83	1.00	

Примечание. OR – отношение шансов; RR – относительный риск; CI – доверительный интервал; HWE – равновесие Харди-Вайнберга. * $\chi^2=4,64$; p=0,031, ** $\chi^2=4,69$; p=0,030.

Таблица 3

Особенности маркеров регуляции апоптоза у детей группы наблюдения, ассоциированные с генотипами Ile105Val гена *GSTP1*

Показатель	AA (n=16) Me[IQR]	AG+GG (n=21) Me[IQR]	p
AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁻ -клетки, %	0,64[1,07]	1,66[10,76]	0,016
AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁺ -клетки, %	2,14[3,51]	8,85[23,62]	0,017
Bcl-2, %	9,17[4,22]	4,0[5,7]	0,047
Bax, %	5,54[5,63]	10,43[9,96]	0,036
Bcl-2/Bax	1,50[0,69]	0,54[0,26]	<0,001
p53, %	9,63[6,46]	13,3[9,4]	0,478

Примечание. p – уровень значимости межгрупповых различий по U-критерию Манна-Уитни.

дом логистического регрессионного анализа с расчётом критерия Фишера (F) и коэффициента детерминации (R²). Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование позволило выявить сдвиги функциональных показателей в группе обследованных детей на фоне контаминации биосред алюминием (табл. 1).

Согласно результатам химического анализа уровень контаминации биосред по содержанию алюминия в моче был в 1,53 раза выше в группе наблюдения относительно показателей группы сравнения (p=0,004). Выявлено нарушение оксидантно-антиоксидантного баланса у детей группы наблюдения по маркерам содержания гидроперекисей липидов с повышением на 14% при снижении общей антиоксидантной активности плазмы в 1,2 раза относительно значений показателей в группе сравнения (p=0,004-0,042). Изменение соотношения популяций иммунокомпетентных клеток в группе наблюдения было связано с общим уменьшением количества лейкоцитов и снижением субпопуляций CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов на 11-13% относительно группы сравнения (p=0,000-0,045).

Результаты генетического анализа полиморфизма Ile105Val гена *GSTP1* (табл. 2) показали более низкую частоту встречаемости гомозиготного генотипа AA (в 1,63 раза) и более высокую частоту генотипов, гомозиготных и гетерозиготных по аллелю G (Ile105Val), в 1,92 раза у обследованных детей группы наблюдения относительно группы сравнения (p=0,031). Частота аллеля G гена *GSTP1* превышала показатели в группе сравнения в 2,02 раза (p=0,030). Возрастает вероятность риска наступления негативных последствий для здоровья у носителей аллеля G гена детоксикации *GSTP1* (rs1695) в группе наблюдения в 2,03 раза (RR=2,03; 95%CI=1,03-3,99).

Анализ распределения маркеров апоптоза в зависимости от носительства полиморфных вариантов Ile105Val гена *GSTP1* (табл. 3) позволил выявить повышенные уровни апоптоза в группе наблюдения у носителей генотипов, гомозиготных и гетерозиготных по аллелю G, относительно обладателей AA генотипа в среднем в 2,59 раза по показателю AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻ клеток и в 4,14 раза по показателю AnnexinV-FITC⁺7AAD⁺ клеток (p=0,016-0,017). Наблюдалась дисрегуляция процессов клеточной гибели при уменьшении общего соотношения регуляторных

Таблица 4

Параметры моделей «маркер экспозиции – маркер эффекта» у обследованных детей группы наблюдения

Маркер экспозиции	Маркер эффекта	Направление изменения показателя	b_0	b_1	F	R^2	p
Алюминий [моча]	Лимфоциты	Снижение	-4,92	574,57	7,24	0,474	0,027
	Антиоксидантная активность плазмы	Снижение	5,67	-804,54	10,56	0,568	0,012
	AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁻ -клетки	Повышение	2,50	-630,84	109,41	0,949	<0,001

Примечание. b_0 , b_1 – параметры математической модели; F – критерий Фишера; R^2 – коэффициент детерминации; p – уровень статистической значимости модели.

белков Bcl-2/Bax в 2,78 раза ($p < 0,001$), ассоциированной с носительством G аллеля *Ile105Val* гена *GSTP1*.

Математическое моделирование показало вероятность изменения маркеров клеточного гомеостаза в зависимости от повышения уровня контаминации биосред алюминием (табл. 4). Модели зависимостей «маркер экспозиции – маркер эффекта» выявили достоверную связь увеличения концентрации алюминия в моче со снижением фракции лимфоцитов и общей антиоксидантной активности плазмы ($R^2 = 0,474-0,568$; $p = 0,012-0,027$). Возрастает вероятность повышения апоптотических AnnexinV-FITC⁺ 7AAD⁻-клеток при увеличении уровня биоэкспозиции алюминием ($R^2 = 0,949$; $p < 0,001$).

Алюминий является широко распространенным металлом с высокой реакционной способностью по отношению к клеткам и тканям живых организмов. Ионы Al^{3+} способны влиять на активность ключевых метаболических путей, конкурировать с Mg^{2+} за фосфатные участки в критических биологических ферментах, таких как АТФаза, вмешиваться в работу систем вторичных мессенджеров; стимулировать производство активных форм кислорода (ROS), которые нарушают митохондриальный метаболизм, повреждая мембрану митохондрий и активируя процессы апоптоза, при этом прооксидантные эффекты алюминия ассоциированы с изменением экспрессии регуляторных белков Bcl-2/Bax, значительным повышением реактивности Bax, каспазы-3 и c-Jun N-терминальной киназы (JNK), которая через регуляцию факторов транскрипции (c-Jun и ATF2, p53) влияет на изменения в клеточном цикле, восстановление повреждений ДНК и/или запрограммированную гибель клеток [7, 9]. Также показана способность алюминия индуцировать down-регуляцию сигнального пути Nrf2/Keap1, что, ве-

роятно, опосредует ингибирующее действие металла на антиоксидантную систему и способствует накоплению ROS [6].

Глутатион-S-трансферазы катализируют и способствуют экскреции посредством конъюгации с глутатионом многих ксенобиотиков, в том числе тяжелых металлов, включая алюминий. В нескольких исследованиях было обнаружено значительное снижение активности глутатион-S-трансфераз и уровня глутатиона после воздействия алюминия, а более высокие концентрации алюминия в моче ассоциировались с более низкой активностью ферментов [4], при этом дифференциальная восприимчивость к тяжелым металлам связывалась с полиморфизмами генов глутатион-S-трансфераз, дефицитом ферментативной активности и с уменьшением детоксикации на фоне окислительного стресса [11].

Полиморфизм *Ile105Val* (rs1695) гена *GSTP1*, расположенного на 11q13 хромосоме, относится к миссенс-мутациям и локализован вблизи активного центра фермента. Замена аденина (A) на гуанин (G) в 313 положении 5 экзона определяет замещение аминокислоты изолейцина (Ile) на валин (Val) в 105 кодоне и приводит к модификации каталитических свойств [14]. Считается, что вариант 105Val обладает низкой термической стабильностью и сниженной функциональной активностью вследствие стерических изменений в субстрат-связывающем сайте, что может приводить к уменьшению способности к детоксикации и повышению накопления токсичных веществ [3].

Важная роль глутатион-S-трансфераз в регуляции сигнальных путей, ответственных за реакцию на стресс, пролиферацию клеток и апоптоз, определяется через взаимодействие со стресс-ассоциированными MAP-киназами, когда *GSTP1* выступает в роли шаперона, формируя комплексы с JNK, и осуществляет

негативную регуляцию сигналинга, индуцирующего апоптоз (c-Jun и AP1). Вариант аллеля G (*105Val*) гена *GSTP1* может повышать активность JNK и нарушать защитную функцию клеток. Кроме того, *GSTP1* модулирует NF-κB-опосредованную регуляцию транскрипции целевых генов, нивелирующих последствия окислительного стресса, через IκBα, когда повышение ROS способствует диссоциации *GSTP1* и активации сигнальных путей, обеспечивающих выживание клеток, повышение антиоксидантной активности и элиминации ROS, что в итоге может снижать ROS-индуцированную JNK-опосредованную сигнализацию [10, 13].

По результатам проведенного исследования сформулирована гипотеза о роли *GSTP1* как продукта экспрессии гена *GSTP1* (rs1695) в регуляции процессов клеточной гибели при повышенном уровне контаминации биосред алюминием, учитывая особенности его метаболизма, влияние фермента на оксидантно-антиоксидантный статус и регуляцию внутриклеточных сигнальных путей. Необходимо продолжение изучения данного вопроса ввиду небольшого размера выборки обследованной популяции, возможных возрастных и этнических особенностей, межгенных взаимодействий и эпигенетических модификаций, затрагивающих различные аспекты системы регуляции клеточного гомеостаза.

Закключение. Таким образом, проведенное исследование позволило установить риск формирования дисрегуляции апоптоза в условиях биоэкспозиции алюминием у обладателей аллеля G (*105Val*) гена *GSTP1* ($RR = 2,03$; $95\%CI = 1,03-3,99$), носительство которого может рассматриваться в качестве специфического индикаторного показателя, позволяющего дифференцировать группы повышенного риска для задач оптимизации лечебно-профилактических мероприятий

развития иммунорегуляторных нарушений у детей в условиях избыточной биоэкспозиции алюминием.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Литература

- Амромина А.М., Ситников И.А., Шаихова Д.Р. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* с риском развития заболеваний (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2021. № 100(12). С. 1385-1390. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390>.
- Amromina A.M., Sitnikov I.A., Shaiyova D.R. The relationship of polymorphic variants of genes *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* with disease risk (literature review) // Hygiene and sanitation. 2021. No. 100(12). P. 1385-1390.
2. Clinical outcomes of the deleterious effects of aluminum on neuro-cognition, inflammation, and health: a review / Renke G., et al. // *Nutrients*. 2023. Vol. 15(9): 2221. <https://doi.org/10.3390/nu15092221>.
3. Evaluating the role of *GSTP1* genetic polymorphism (rs1695, 313A>G) as a predictor in cyclophosphamide-induced toxicities / Gong J.Y., [et al.] // *Medicine* (Baltimore). 2021. Vol. 100(11): e24423. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024423>.
4. Interactions between environmental factors and glutathione S-transferase (GST) genes with respect to detectable blood aluminum concentrations in Jamaican children / Rahbar M.H., [et al.] // *Genes* (Basel). 2022. Vol. 13(10): 1907. <https://doi.org/10.3390/genes13101907>.
5. Mahanayak B. Biotransformation reactions of xenobiotics: mechanisms and implications for environmental and human health // *WJBPHS*. 2024. Vol. 19(01): 158164. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.19.1.0406>.
6. Melatonin alleviates aluminium chloride-induced immunotoxicity by inhibiting oxidative stress and apoptosis associated with the activation of Nrf2 signaling pathway / Yu H., [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2019. Vol. 173. P. 131-141. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.095>.
7. Nadel G., Maik-Rachline G., Seger R. JNK cascade-induced apoptosis – a unique role in GqPCR signaling // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24(17): 13527. <https://doi.org/10.3390/ijms241713527>.
8. Overexpression of glutathione S-transferases in human diseases: drug targets and therapeutic implications / Lv N., [et al.] // *Antioxidants* (Basel). 2023. Vol. 12(11): 1970. <https://doi.org/10.3390/antiox12111970>.
9. Role of metabolic genes in blood aluminum concentrations of Jamaican children with and without autism spectrum disorder / Rahbar M.H., [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016. Vol. 13(11): 1095. <https://doi.org/10.3390/ijerph13111095>.
10. Russell T.M., Richardson D.R. The good Samaritan glutathione-S-transferase P1: an evolving relationship in nitric oxide metabolism mediated by the direct interactions between multiple effector molecules // *Redox. Biol.* 2023. Vol. 59: 102568. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102568>.
11. Tahir M., Rehman M.Y.A., Malik R.N. Heavy metal-associated oxidative stress and glutathione S-transferase polymorphisms among E-waste workers in Pakistan // *Environ. Geochem. Health*. 2021. Vol. 43(11). P. 4441-4458. <https://doi.org/10.1007/s10653-021-00926-x>.
12. The immunotoxicity and neurotoxicity of aluminium / Niu Q., et al. // *Occup. Environ. Med.* 2018. Vol. 75(2): A49. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-ICOHabstracts.139>.
13. The multifaceted role of glutathione S-transferases in health and disease / Mazari A.M.A., [et al.] // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13(4): 688. <https://doi.org/10.3390/biom13040688>.
14. The relevance analysis of *GSTP1* rs1695 and lung cancer in the Chinese Han population / Xiao J., [et al.] // *Int. J. Biol. Markers*. 2021. Vol. 36(3). P. 48-54. <https://doi.org/10.1177/17246008211039236>.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.17

УДК 616.993

А.Э. Салехов, Ш.Г. Гасанова

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ «БРУЦЕЛЛЕЗ+ТОКСОПЛАЗМОЗ» СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ АЗЕРБАЙДЖАНА

В статье представлены результаты изучения диагностики сочетанной инфекции «бруцеллез+токсоплазмоз» среди населения Азербайджана. Целью исследования явилось изучение частоты и особенностей выявления двойной инфекции «бруцеллез+токсоплазмоз» среди проб, поступающих в Центр по контролю за особо опасными инфекциями (ЦКООИ). Проведен анализ результатов исследований лаборатории ЦКООИ проб крови, поступивших в 2019-2021 гг. от пациентов, обратившихся в медицинские учреждения республики с подозрением на бруцеллез. Серологическое и молекулярное тестирование проводилось общепринятыми методами в соответствии с правилами в лаборатории второго уровня биобезопасности.

Ключевые слова: *Brucella*, *Toxoplasma gondii*, антитела, сочетанная инфекция, лабораторная диагностика, серопревалентность

This article presents the results of a study on the diagnosis of the combined infection "brucellosis + toxoplasmosis" among the population of Azerbaijan. The aim of this study was to investigate the frequency and characteristics of detection of dual infection "brucellosis + toxoplasmosis" among samples received by the Special Dangerous Infections Control Center. The results of the conducted study may have great scientific and practical significance both for fundamental science and for clinical practice. The analysis of the results of studies of the Special Dangerous Infections Control Center's laboratory of blood samples received in 2019-2021 from 3208 patients with suspected brucellosis who sought medical treatment in the country was carried out. Serological and molecular testing was carried out by generally accepted methods in accordance with the rules in BSL2.

Keywords: *Brucella*, *Toxoplasma gondii*, antibodies, combined infection, laboratory diagnostics, seroprevalence

САЛЕХОВ Акиф Эйюб оглы – д.м.н., проф., Национальный ин-т медицин. профилактики им. В. Ахундова, г. Баку, Азербайджан; **ГАСАНОВА Шафа Гидаят кызы** – врач-вирусолог (ответств. за переписку), Центр по контролю за особо опасными инфекциями, г. Баку, Азербайджан, AZ 1000, shafa.hasanova87@gmail.com, ORCID код: 0000-0002-7468-5714

Для цитирования: Салехов А.Э., Гасанова Ш.Г. Серологическая и молекулярная диагностика сочетанной инфекции «бруцеллез+токсоплазмоз» среди населения Азербайджана. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 72-76. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.17>

Введение. Бруцеллез и токсоплазмоз, имеющие серьезные последствия для здоровья, считаются забытыми зо-

онозными заболеваниями с мировым распространением, которые являются эндемичными в Азербайджане [7, 8].