Original article

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Читать онлайн
Read online

Долгих О.В., Казакова О.А., Лучникова В.А.

Полиморфизм кандидатных генов *MTNR1B* C/G (rs10830963) и *TCF7L2* C/T (rs7903146) у детей как фактор риска формирования патологии гепатобилиарной системы в условиях контаминации биосред тяжёлыми металлами (на примере свинца)

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. *Влияние свинца на здоровье с учётом вероятного механизма его молекулярных взаимодействий в организме изучено недостаточно.*
Цель исследования *– оценка полиморфизма генов MTNR1B C/G (rs10830963) и TCF7L2 C/T (rs7903146) у детей как фактора риска формирования патологии гепатобилиарной системы в условиях контаминации биосред тяжёлыми металлами (на примере свинца).*
Материалы и методы. *Выполнено обследование 93 детей 3–6 лет (39 детей с патологией гепатобилиарной системы и 54 условно здоровых ребёнка), подверженных низкоуровневой аэрогенной экспозиции свинцом (0,1ПДК$_{с.с.}$) при среднесуточной дозе 0,4 · 10^{-3} мкг/кг · день. Выполнена оценка частотности аллелей и генотипов кандидатных генов MTNR1B C/G (rs10830963) и TCF7L2-1 C/T (rs7903146), ассоциированных с уровнями контаминации биосред свинцом и патологией гепатобилиарной системы.*
Результаты. *Установлено, что у детей группы наблюдения показана достоверно высокая частота встречаемости G-вариантного аллеля (OR = 1,92; CI: 1,04–3,54) и GG-генотипа (OR = 7,80; CI: 1,58–38,51; p < 0,05) гена MTNR1B, а также C дикого аллеля (OR = 2,07; CI: 1,02–4,20; p < 0,05) и CC-генотипа (OR = 2,42; CI: 1,02–5,70; p < 0,05) гена TCF7L2-1, которые выступают в качестве факторов риска (RR = 1,20–1,43) формирования патологии гепатобилиарной системы, отягощённой контаминацией крови свинцом.*
Ограничения исследования. *Ограниченность выборки, необходимость верификации результатов в дальнейших наблюдениях.*
Заключение. *Установлено, что дети с патологией гепатобилиарной системы, проживающие на территории, характеризующейся хронической низкоуровневой аэрогенной экспозицией свинцом 0,4 · 10^{-3} мг/кг · день (0,1 ПДК$_{с.с.}$), отличались избыточным уровнем содержания свинца в крови, а также нарушениями биоритмов гладкой мускулатуры желчевыводящих путей, сопряжённых с риском (RR = 1,20–1,43) развития патологии гепатобилиарной системы в условиях G-вариантного аллеля (OR = 1,92; CI: 1,04–3,54; p < 0,05) гена MTNR1B, а также C дикого аллеля (OR = 2,07; CI: 1,02–4,20; p < 0,05) гена TCF7L2-1.*

Ключевые слова: *свинец; относительный риск; ген мелатонинового рецептора MTNR1B; ген транскрипционного фактора 7 типа 2 переносчика глюкозы TCF7L2; патология гепатобилиарной системы; дети*

Соблюдение этических стандартов. *Исследование проведено с соблюдением основ Хельсинкской декларации ВМА и одобрено ЛЭК ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол заседания № 4 от 17.01.2022 г.). Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.*

Для цитирования: Долгих О.В., Казакова О.А., Лучникова В.А. Полиморфизм кандидатных генов *MTNR1B* C/G (rs10830963) и *TCF7L2* C/T (rs7903146) у детей как фактор риска формирования патологии гепатобилиарной системы в условиях контаминации биосред тяжёлыми металлами (на примере свинца). *Гигиена и санитария*. 2024; 103(11): 1417–1422. https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-11-1417-1422 https://elibrary.ru/omdcez

Для корреспонденции: *Лучникова Виктория Александровна*, e-mail: bezdenezhka@yandex.ru

Участие авторов: *Долгих О.В.* – концепция и дизайн исследования, редактирование; *Казакова О.А.* – дизайн исследования, обработка данных, написание текста; *Лучникова В.А.* – сбор материала и обработка данных. *Все соавторы* – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.
Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 23.09.2024 / Принята к печати: 19.11.2024 / Опубликована: 17.12.2024

Oleg V. Dolgikh, Olga A. Kazakova, Viktoria A. Luchnikova

Polymorphism of candidate genes *MTNR1B C/G* (rs10830963) and *TCF7L2 C/T* (rs7903146) in children as a risk factor for the development of hepatobiliary system pathology in conditions of contamination of biological media with heavy metals (using lead as an example)

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. *Lead impact on health considering likely pathways of its molecular interactions in the body have not been given sufficient attention by researchers.*
The aim of this study *was to assess polymorphism of the MTNR1B C/G (rs10830963) and TCF7L2 C/T (rs7903146) genes in children as a risk factor of hepatobiliary pathology in case of heavy metal contamination in biological media (exemplified by lead).*
Materials and methods. *We examined ninety three 3–6 years children (39 children had hepatobiliary pathology and 54 children were considered healthy) who were exposed to low-dose airborne lead (0.1MPL$_{a.d.}$), the average daily dose being 0.4 · 10^{-3} μg/kg · day. We estimated frequency of alleles and genotypes of the candidate genes MTNR1B C/G (rs10830963) and TCF7L2-1 C/T (rs7903146) associated with levels of lead contamination in biological media and hepatobiliary pathology.*

 https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-11-1417-1422

Оригинальная статья

Results. *The children from the observation group were established to have authentically high frequency of the G allele (OR=1.92, CI: 1.04–3.54) and GG genotype (OR=7.80, CI: 1.58–38.51; p<0.05) of the MTNR1B gene, as well as C wild type allele (OR=2.07, CI: 1.02–4.20; p<0.05) and CC genotype (OR=2.42, CI: 1.02–5.70; p<0.05) of the TCF7L2-1 gene, which were risk factors (RR=1.20–1.43) of developing hepatobiliary pathology aggravated by lead contamination in blood.*

Limitations. *Limited sampling, the need to verify the results in further observations.*

Conclusion. *The study established children with hepatobiliary pathology who lived under long-term low-dose exposure to airborne lead at the dose of $0.4 \cdot 10^{-3}$ μg/kg · day ($0.1MPL_{a.d.}$) to have elevated lead levels in blood and impaired biorhythms of smooth muscles in the bile duct combined with the risk (RR=1.20–1.43) of developing hepatobiliary pathology in carriers of G allele (OR=1.92, CI: 1.04–3.54; p<0.05) of the MTNR1B gene as well as C wild type allele (OR=2.07, CI: 1.02–4.20; p<0.05) of the TCF7L2-1 gene.*

Keywords: *lead; relative risk; melatonin receptor MTNR1B gene; transcription factor 7-like 2 glucose transporter gene TCF7L2; hepatobiliary pathology; children*

Compliance with ethical standards. *The study was conducted in compliance with the principles of the Helsinki Declaration of the BMA and approved by the LEK of the Federal State Budgetary Institution "FNC of Medical and Preventive Technologies for Public Health Risk Management" (Minutes of meeting No. 4 dated 01/17/2022). All participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.*

For citation: Dolgikh O.V., Kazakova O.A., Luchnikova V.A. Polymorphism of candidate genes *MTNR1B C/G* (rs10830963) and *TCF7L2 C/T* (rs7903146) in children as a risk factor for the development of hepatobiliary system pathology in conditions of contamination of biological media with heavy metals (using lead as an example). *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(11): 1417–1422. https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-11-1417-1422 https://elibrary.ru/omdcez (In Russ.)

For correspondence: *Victoriya A. Luchnikova,* e-mail: bezdenezhka@yandex.ru

Contribution: *Dolgikh O.V.* – concept and design of the study, editing the text; *Kazakova O.A.* – research design, data processing, text writing; *Luchnikova V.A.* – material collection and data processing. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: September 23, 2024 / Accepted: November 19, 2024 / Published: December 17, 2024

Введение

Свинец (Pb) и его эффекты на организм человека являются одними из наиболее изученных токсикологических тем на сегодняшний день, однако роль молекулярного механизма включения или выключения экспрессии молчащих генов остаётся открытым. Через замещение кальция Pb влияет на процесс транскрипции генов в гепатоцитах и астроцитах с усилением окислительного стресса и воспаления. Pb обладает способностью к биоаккумуляции, что увеличивает вероятность отдалённых последствий, например, в печени и нервной ткани, обусловленные их повышенной чувствительностью к окислительному стрессу и пероксидации. В раннем возрасте воздействие свинца сопровождается разрушительными последствиями для нервной системы в виде морфологических, поведенческих и когнитивных нарушений, а также дегенеративных изменений в структуре миелина с последующим развитием аутоиммунных реакций у людей с повышенной генетической чувствительностью, что формирует нарушения нейрорегуляции моторики гладкой мускулатуры внутренних органов [1–3].

Нокаут *MTNR1B* в астроцитах приводит к дисбалансу мелатонина. Мелатонин регулирует возбуждение нейронов, усиливает пролиферацию и (или) дифференцировку нейрональных клеток, снижает воспалительную сигнализацию при повреждении ЦНС и способствует процессу миелинизации белого вещества. Гормон мелатонин, кодируемый геном *MTNR*, способен вмешиваться в метаболизм углеводов, что характеризует его важное влияние на поддержание энергетического гомеостаза [4], а также улучшает гистологию печени и восстанавливает циркадный ритм [5–9].

Установлено, что у позвоночных нейрональные фенотипы контролируются терминальными селекторными факторами транскрипции, такими как *TCF7L2*. Данный фактор транскрипции был идентифицирован как регулятор афферентного роста в таламусе и головном мозге. Вариации гена транскрипционного фактора *TCFL2* имеют ключевую роль в метаболической активности гепатоцитов [10]. Нарушение биологических ритмов нарушает нормальную экспрессию гена *TCFL2* [11]. В исследовании L. Norton и соавт. сообщается о том, что нокаут *TCFL2* приводил к зависящему от времени появлению 406 дифференциально экспрессируемых генов, включая регуляторы клеточного роста и дифференцировки, а также метаболизма аминокислот, липидов и глюкозы, что указывает на фенотипическую роль гена *TCFL2* в проявлении печёночной патологии [12, 13].

Нейронспецифическая энолаза (NSE) является нейропротектором и маркёром ранних процессов нарушения нейрорегуляции, особенно у молодых пациентов. Показана значительная роль NSE в патологиях, связанных с нейровоспалительной, апоптотической и нейропротекторной активностью регуляции периферических, в том числе проприоцептивных процессов. Нейротропин-3 (NT3) как нейротрофический фактор способствует дифференцировке нейронов. Его действие распространяется на модуляцию высвобождения медиаторов в нескольких типах синапсов на периферии и в ЦНС, играет важную роль в регуляции проприоцептивных импульсов и тонуса гладкой мускулатуры. Гладкомышечные клетки являются ключевыми регуляторами цереброваскулярной динамики в ответ на потребности мозга в кислороде и питательных веществах и могут служить чувствительным биомаркёром развития нейрорегуляторных нарушений [14–19].

Выявление аллельных вариантов полиморфных генов, которые могут определять чувствительность организма к средовым химическим факторам у детей, а также с целью алгоритмизации процедуры генетических исследований для идентификации маркёров чувствительности (на примере анализа полиморфизма генов) позволяет проводить своевременные профилактические мероприятия по предупреждению развития патологических состояний на ранних этапах их формирования, в том числе в печени, занимающей важное место в регуляции процессов метаболизма и детоксикации [4]. Нейрогуморальная регуляция, связанная с глией и астроцитами, претерпевает серьёзные фенотипические изменения в ответ на воздействие экзогенных химических факторов (свинец), что может проявляться в чрезмерной реактивности к процессам миелинизации [20].

Поиск генов и их полиморфных вариантов, ассоциированных с патологическими процессами у детей в условиях контаминации биосред свинцом, является актуальной темой исследования, а выявленные полиморфизмы могут быть использованы как маркёры ранней диагностики и профилактики формирования патологии ГБС.

Цель работы – оценка особенностей ассоциации полиморфных кандидатных генов *MTNR1B* C/G (rs10830963) и *TCF7L2* C/T (rs7903146) у детей как фактора риска формирования патологии гепатобилиарной системы в условиях контаминации биосред тяжёлыми металлами (на примере свинца).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 93 ребёнка дошкольного возраста (3–6 лет), проживающие на территории крупного индустриального центра Восточной Сибири, характеризующейся хронической низкоуровневой аэрогенной

Таблица 1 / Table 1

Результаты сравнительного анализа содержания свинца в крови исследуемых групп, мкг/см³
Results of the comparative analysis of blood lead levels in examined groups, μg/cm³

Фактор Factor	Фоновый уровень Background level	Наблюдение Observation	Сравнение Reference	Значимость различий Significance of differences *p*
Свинец / Lead	0.0067–0.0144	0.0171 ± 0.0052*	0.0112 ± 0.0024	0.04

Примечание. * – достоверно выше фонового уровня.
Note: * – authentically higher than background level.

Таблица 2 / Table 2

Оценка уровня маркёров клеточной дифференцировки и нейродегенеративных процессов у обследуемых детей
Assessment of cell differentiation and neurodegenerative processes levels in the examined children

Показатель Index	Норма Norm	Наблюдение Observation *X ± SD*	Сравнение Reference *X ± SD*	Значимость различий Significance of differences *p*
NT3, пг/мл (pg/ml)	5.72–8.18	10.96 ± 1.91*	8.33 ± 1.25	0.03
NSE,мкг/л (μ/L)	0–13	6.68 ± 3.28	3.90 ± 0.76	0.05
CD127⁻ лимфоциты,% CD127⁻ lymphocytes,%	0.8–1.2	2.33 ± 0.71*	1.53 ± 0.71*	0.04

Примечание. *X* – среднее; *SD* – стандартное отклонение.
Note: *X* – mean value, *SD* – standard deviation.

экспозицией свинцом 0,4 · 10^{-3} мг/кг · день (0,1 ПДКс.с.). Все дети обследованы на наличие заболеваний гепатобилиарной системы. В группу наблюдения включены 39 человек с патологией гепатобилиарной системы (болезнь желчевыводящих путей неуточнённая – K83.9). Группа сравнения включала условно здоровых детей, не имеющих каких-либо заболеваний органов гепатобилиарной системы и ЖКТ (54 человека). Группы сопоставимы по возрастной, социальной и этнической принадлежности.

Уровень свинца (маркёр эффекта) в крови исследуемых групп определялся в соответствии с МУК 4.1.3161–14 «Методика измерений массовых концентраций свинца в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой» на приборе Agilent 7500cx (Agilent Technologies Inc., США) и оценивался относительно фонового регионального уровня 0,0067–0,0144 мкг/см³.

Маркёр клеточной дифференцировки CD127⁻ лимфоциты оценены методом проточной цитометрии на приборе BD FACSCalibur™ (Becton Dickinson, США).

Оценка уровня маркёров регуляторов гладкомышечного тонуса желчевыводящей системы нейронспецифическая энолаза (NSE) и нейротропин-3 (NT3) выполнена методом иммуноферментного анализа на приборе ELx808 BioTec (США).

Полиморфность кандидатных генов определялась на приборе BioRAD CFX96 (Сингапур) в режиме реального времени с последующей аллельной дискриминацией с использованием комплекта реагентов компании ООО «Синтол» (Москва). Оценены следующие полиморфизмы (маркёр чувствительности): рецептор мелатонина *MTNR1B* C/G (rs10830963), фактор транскрипции *TCF7L2* C/T (rs7903146). Результаты генетических исследований были подвергнуты статистической обработке при помощи мультипликативной, общей, рецессивной, доминантной и аддитивной моделей наследования с последующей оценкой относительного риска по аллелям. Выполнена оценка следующих статистических параметров: *N* – количество, % – частота; HWE – равновесие Харди – Вайнберга, OR – отношение шансов, RR – относительный риск, CI – доверительный интервал, *p* – уровень значимости.

Результаты

По результатам химико-аналитических исследований крови детей на содержание свинца установлено, что группа наблюдения характеризуется превышением верхней границы референтного уровня в 1,2 раза и показателей группы сравнения в 1,5 раза, при этом в группе наблюдения процент проб выше нормы составил почти 60%, что больше группы сравнения в 4,7 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

Методами проточной цитометрии и иммуноферментного анализа выполнена оценка маркёров иммунного и нейродегенеративного процессов. Выявлены следующие достоверные межгрупповые различия (табл. 2).

Установлено для группы наблюдения достоверно повышенный уровень маркёра нейродегенеративного процесса нейротропин-3 (NT3) как относительно группы сравнения, так и относительно границ нормы в 1,3 раза.

Группа наблюдения характеризовалась повышением уровня маркёра клеточной дифференцировки CD127⁻ относительно границ нормы и группы сравнения в 1,9 и 1,5 раза соответственно.

Также отмечается недостоверная тенденция в группе наблюдения к повышению показателя нейронспецифической энолазы (NSE) в 1,7 раза относительно группы сравнения в пределах границ нормы (см. табл. 2).

По результатам проведённых генетических исследований распределения частот аллелей и генотипов кандидатных генов у детей, контаминированных свинцом, было установлено, что группа наблюдения характеризовалась повышением частоты вариантного аллеля G (OR = 1,92; CI: 1,04–3,54; RR = 1,43; $p < 0,05$) и генотипа GG (рецессивный тип наследования; OR=7,80; CI: 1,58–38,51; $p < 0,05$) гена мелатонинового рецептора *MTNR1B* rs10830963 в 6,2 и 1,5 раза соответственно, а также повышением частоты дикого аллеля C (OR = 2,07; CI: 1,02–4,20; RR = 1,20; $p < 0,05$) и генотипа CC (доминантный тип наследования; OR = 2,42; CI: 1,02–5,70; $p < 0,05$) гена транскрипционного фактора *TCFL2-1* rs7903146 в 1,5 и 1,2 раза соответственно. Наличие выявленных аллелей и генотипов генов циркадного ритма (рецептора мелатонина) и фактора транскрипции 7

 https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-11-1417-1422

Таблица 3 / Table 3

Особенности распределения частот аллелей и генотипов кандидатных генов в исследуемых группах детей, различающихся формированием патологии гепатобилиарной системы в условиях избыточной контаминации биосред свинцом

Features of frequencies of alleles and genotypes of candidate genes distribution in the studied children groups differed in formation of hepatobiliary pathology in conditions of elevated lead contamination levels in biological media

Показатель Index	Группа наблюдения Observation group		Группа сравнения Reference group	
	Ген / Gene			
	MTNR1B rs10830963	*TCF7L2-1 rs7903146*	*MTNR1B rs10830963*	*TCF7L2-1 rs7903146*
Гомозигота дикая / Wild type homozygote	CC	CC	CC	CC
Гетерозигота / Heterozygote	CG	CT	CG	CT
Гомозигота вариантная / Variant homozygote	GG	TT	GG	TT
% гомозигота дикая / wild type homozygote	35.90	66.67	46.30	45.28
% гетерозигота / heterozygote	41.03	30.77	50.00	47.17
% гомозигота вариантная / Variant homozygote	23.08	2.56	3.70	7.55
% аллель дикий / wild type allele	56.41	82.05	71.30	68.87
% аллель вариантный / variant allele	43.59	17.95	28.70	31.13
HWE	1.07	0.08	2.65	0.53
p	0.3005	0.7804	0.1034	0.4664

Примечание. % – частота; HWE – равновесие Харди – Вайнберга; *p* – уровень значимости различий.

Note: % – frequency; HWE – Hardy – Weinberg equilibrium; *p* – significance of differences.

Таблица 4 / Table 4

Результаты моделирования аллелей и генотипов кандидатных генов у детей с патологией гепатобилиарной системы в условиях избыточной контаминации биосред свинцом

Results of modelling of alleles and genotypes of candidate genes in children with hepatobiliary pathology in conditions of elevated lead contamination in biological media

Модель Model	Критерий Criterion	Ген / Gene	
		MTNR1B rs10830963	*TCF7L2-1 rs7903146*
Модель аллель-ассоциированных эффектов Model of allele-associated effects	χ^2	4.41	4.11
	p	0.0356	0.0427
	OR (аллель дикий / wild type allele)	0.52	2.07
	CI 95–	0.28	1.02
	CI 95+	0.96	4.20
	OR (аллель вариантный / variant allele)	1.92	0.48
	CI 95–	1.04	0.24
	CI 95+	3.54	0.98
Модель генотип-ассоциированных эффектов Model of genotype - associated effects	χ^2	8.16	4.42
	p	0.0043	0.0355
	OR (гомозигота дикая / wild type homozygote)	0.65	2.42
	CI 95–	0.28	1.02
	CI 95+	1.51	5.70
	OR (гетерозигота / heterozygote)	0.70	0.50
	CI 95–	0.30	0.21
	CI 95+	1.60	1.19
	OR (гомозигота вариантная / variant homozygote)	7.80*	0.32
	CI 95–	1.58	0.03
	CI 95+	38.51	3.00

Примечание. χ^2 – критерий хи-квадрат; *p* – уровень значимости различий; OR – оценка шансов; CI – доверительный интервал; * – наследование по рецессивному типу.

Note: χ^2 – χ^2-criterion; *p* is significance of differences, OR – odds ratio, CI – confidence interval, * means inheritance in recessive manner.

2-го типа – транспортёра глюкозы увеличивает вероятность формирования нарушений, приоритетным из которых по механизму ожидаемых метаболических и регуляторных сценариев является гепатобилиарная система (табл. 3, 4).

Таким образом, для детей, характеризующихся повышенной контаминацией биосред свинцом и имеющих патологию гепатобилиарной системы, отмечается достоверно повышенная частотность вариантного аллеля и генотипа гена мелатонинового рецептора *MTNR1B*, дикого аллеля и генотипа транскрипционного фактора *TCF7L2*, повышение уровня фактора выживаемости нейронов NT3, маркёра нейродегенеративных процессов нервной ткани NSE, а также гиперпродукция Т-регуляторных лимфоцитов CD127$^-$. Установленный дисбаланс маркёров эффекта и чувствительности свидетельствует о метаболических нарушениях в нервной ткани, формирующих гипотонию гладкой мускулатуры желчных протоков, ассоциированную с заменами в кандидатных генах и утратой их компетенции в формировании толерантности к глюкозе и контроллинга нейрорегуляторных процессов. Одновременно отмечалась избыточная контаминация биологических сред детей, ассоциированная с патологией гепатобилиарной системы, что указывает на участие химического токсиканта в механизмах модификации углеводного, пигментного и регуляторного пейзажей гепатобилиарного тракта.

Обсуждение

В исследованиях ряда авторов отмечается, что гормон мелатонин, кодируемый геном *MTNR*, способен вмешиваться в метаболизм углеводов, что характеризует его важное влияние на поддержание энергетического гомеостаза [4], а также улучшает гистологию печени и восстанавливает циркадный ритм её физиологических процессов [5]. Однонуклеотидная замена rs10830963 гена *MTNR1B* ассоциирована с изменением экспрессии рецептора и уровнями мРНК в β-клетках поджелудочной железы, что приводит к повышению уровня глюкозы в плазме крови, независимо от пола и возраста [21, 22].

Omeiza N.A. и соавт. показали в экспериментальной модели на животных нейропротекторные свойства мелатонина – подавлять окислительные свойства соединений свинца ($PbCl_2$) [23].

Hernandez-Plata и соавт. также сообщают о том, что мелатонин снижает уровень свинца в некоторых органах экспериментальных животных, подвергшихся лёгкой интокси-

кации свинцом, при одновременном повышении его уровня в печени, почках, моче и кале [3].

Вариации гена транскрипционного фактора TCF7L2 имеют ключевую роль в метаболической активности гепатоцитов, что было установлено в исследовании экспериментальных животных с нокаутированным геном TCF7L2 в β-клетках поджелудочной железы [10]. Нарушение биологических ритмов модулирует нормальную экспрессию гена *TCFL2* [11].

В настоящем исследовании была выполнена оценка полиморфности генов мелатонинового рецептора *MTNR1B* rs10830963 и транскрипционного фактора *TCF7L2-1* rs7903146, контролирующих метаболизм нервной и печёночной ткани как факторов риска формирования нарушений регуляции тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов у детей с патологией гепатобилиарной системы, контаминированных свинцом. Установлено, что экспрессия генов *TCF7L2-1* и *MTNR1B* достоверно ассоциирована с метаболическими нарушениями углеводного обмена, дисбалансом нейрорегуляторных и проприоцептивных биоритмов, формирующих риск формирования функциональных нарушений моторики желчевыводящих путей и в частности дискинезии желчи в условиях контаминации биосред свинцом.

Заключение

Установлено, что дети с патологией гепатобилиарной системы, проживающие на территории крупного промышленного центра Восточной Сибири, подверженные аэрогенной экспозиции свинцом на уровне 0,4 • 10^{-3} мг/кг • день, отличались превышением верхней границы референтного уровня содержания свинца в крови в 1,2 раза, а также сочетанием полиморфизма кандидатных генов, имеющих достоверно повышенную частоту вариантного аллеля G и генотипа GG гена *MTNR1B* rs10830963, а также дикого аллеля C и генотипа CC гена *TCFL2-1* rs7903146, превышающую в 1,2–1,4 (RR) раза допустимый риск формирования патологии гепатобилиарной системы по отношению к группе условно здоровых детей. Показана гиперэкспрессия маркёров нейродегенеративных процессов (NT3, NSE) в сыворотке крови детей группы наблюдения, а также достоверное повышение уровня Т-регуляторных лимфоцитов $CD127^-$ по отношению к показателю группы сравнения. В основе научной гипотезы формирования патологии гепатобилиарной системы лежит сочетание SNP кандидатных генов с контаминацией биосред свинцом, запускающих у детей сбой программы нейрорегуляции и контроля функции гладкой мускулатуры желчевыводящих путей, фенотипом которых выступают гипомоторика ЖВП и гипокинезия желчи.

Рекомендуется использовать варианты полиморфизма генов мелатонинового рецептора *MTNR1B* и транскрипционного фактора 7 типа 2 переносчика глюкозы *TCFL2-1* в качестве маркёров чувствительности развития патологии гепатобилиарной системы для задач ранней диагностики и профилактики развития патологических печёночных фенотипов – болезни желчевыводящих путей неуточнённой K83.9 в условиях контаминации биосред свинцом.

Литература

(п.п. 1–3, 5–14, 16–20, 22, 23 см. References)

4. Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Значение мелатонина для деятельности печени. *Медицина*. 2018; (2): 35–50. https://doi.org/10.29234/2308-9113-2018-6-2-35-50 https://elibrary.ru/uuxhou
15. Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 10(2): 15–21. https://elibrary.ru/nulijn
21. Коломейчук С.Н., Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Свиряев Ю.В. и др. Роль полиморфных вариантов генов рецептора мелатонина *MTNR1A* и *MTNR1B* в регуляции эластичности сосудистой стенки у лиц без артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(S6): 51–2. https://elibrary.ru/miocdw

References

1. Kern M., Audesirk T., Audesirk G. Effects of inorganic lead on the differentiation and growth of cortical neurons in culture. *Neurotoxicology*. 1993; 14(2–3): 319–27.
2. Sánchez-Martín F.J., Fan Y., Lindquist D.M., Xia Y., Puga A. Lead induces similar gene expression changes in brains of gestationally exposed adult mice and in neurons differentiated from mouse embryonic stem cells. *PLoS One*. 2013; 8(11): e80558. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080558
3. Hernández-Plata E., Quiroz-Compeán F., Ramírez-Garcia G., Barrientos E.Y., Rodríguez-Morales N.M., Flores A., et al. Melatonin reduces lead levels in blood, brain and bone and increases lead excretion in rats subjected to subacute lead treatment. *Toxicol. Lett*. 2015; 233(2): 78–83. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.01.009
4. Arushanyan E.B., Shchetinin E.V. Significance of melatonin for the liver activity. *Meditsina*. 2018; (2): 35–50. https://doi.org/10.29234/2308-9113-2018-6-2-35-50 https://elibrary.ru/uuxhou (in Russian)
5. Ceci L., Chen L., Baiocchi L., Wu N., Kennedy L., Carpino G., et al. Prolonged administration of melatonin ameliorates liver phenotypes in cholestatic murine model. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 14(4): 877–904. https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.07.007
6. Meng Z., Guo S., Dong X., Wang Q., Hu D., Liu X., et al. Astrocyte-ablation of Mtnr1b increases anxiety-like behavior in adult male mice. *J. Integr. Neurosci*. 2023; 22(6): 154. https://doi.org/10.31083/j.jin2206154
7. Da Silveira Cruz-Machado S., Pinato L., Tamura E.K., Carvalho-Sousa C.E., Markus R.P. Glia-pinealocyte network: the paracrine modulation of melatonin synthesis by tumor necrosis factor (TNF). *PLoS One*. 2012; 7(7): e40142. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040142
8. Sompub K., Krityakiarana W., Jongkamonwiwat N., Mukda S., Phansuwan-Pujito P., Govitrapong P. Effects of melatonin on myelin-associated inhibitors after severe crush spinal cord injury in a mouse model. *Front. Cell. Neurosci*. 2016; 10. https://doi.org/10.3389/conf.fncel.2016.36.00156
9. Villapol S., Fau S., Renolleau S., Biran V., Charriaut-Marlangue C., Baud O. Melatonin promotes myelination by decreasing white matter inflammation after neonatal stroke. *Pediatr. Res*. 2011; 69(1): 51–5. https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3181fcb40b
10. Vogan K. TCF7L2 and liver function. *Nat. Genet*. 2013; 45(2): 123. https://doi.org/10.1038/ng.2548
11. Madhu S.V., Aslam M., Mishra B.K., Mehndiratta M. Rotational night shift work adversely affects expression of TCF7L2 and PPAR-γ genes among healthcare workers with normal glucose tolerance. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries*. 2023; 43(5): 816–20. https://doi.org/10.1007/s13410-022-01159-z
12. Norton L., Chen X., Fourcaudot M., Acharya N.K., DeFronzo R.A., Heikkinen S. The mechanisms of genome-wide target gene regulation by TCF7L2 in liver cells. Nucleic Acids Res. 2014; 42(22): 13646–61. https://doi.org/10.1093/nar/gku1225
13. Lipiec M.A., Bem J., Koziński K., Chakraborty C., Urban-Ciećko J., Zajkowski T., et al. TCF7L2 regulates postmitotic differentiation programmes and excitability patterns in the thalamus. *Development*. 2020; 147(16): dev190181. https://doi.org/10.1242/dev.190181
14. Polcyn R., Capone M., Hossain A., Matzelle D., Banik N.L., Haque A. Neuron specific enolase is a potential target for regulating neuronal cell survival and death: implications in neurodegeneration and regeneration. *Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2017; 4: 254–7. https://doi.org/10.20517/2347-8659.2017.59
15. Zhukova I.A., Alifirova V.M., Zhukova N.G. Neurospecific enolase as a nonspecific neurodegenerative process marker. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2011; 10(2): 15–21. https://elibrary.ru/nulijn (in Russian)
16. Yan Z., Shi X., Wang H., Si C., Liu Q., Du Y. Neurotrophin-3 promotes the neuronal differentiation of BMSCs and improves cognitive function in a rat model of Alzheimer's disease. *Front. Cell. Neurosci*. 2021; 15: 629356. https://doi.org/10.3389/fncel.2021.629356
17. Chalazonitis A. Neurotrophin-3 as an essential signal for the developing nervous system. *Mol. Neurobiol*. 1996; 12(1): 39–53. https://doi.org/10.1007/BF02740746
18. Pae C.U., Marks D.M., Han C., Patkar A.A., Steffens D. Does neurotropin-3 have a therapeutic implication in major depression? *Int. J. Neurosci*. 2008; 118(11): 1515–22. https://doi.org/10.1080/00207450802174589
19. Hayes G., Pinto J., Sparks S.N., Wang C., Suri S., Bulte D.P. Vascular smooth muscle cell dysfunction in neurodegeneration. *Front. Neurosci*. 2022; 16: 1010164. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1010164

20. Kıray H., Lindsay S.L., Hosseinzadeh S., Barnett S.C. The multifaceted role of astrocytes in regulating myelination. *Exp. Neurol.* 2016; 283(Pt. B): 541–9. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.03.009
21. Kolomeichuk S.N., Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Korostovtseva L.S., Bochkarev M.V., Sviryaev Yu.V., et al. The role of polymorphic variants of the MTNR1A and MTNR1B melatonin receptor genes in the regulation of vascular wall elasticity in people without hypertension. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2023; 28(S6): 51–2. https://elibrary.ru/miocdw (in Russian)
22. Soto-Arredondo K.J., Robles J., Díaz-Cervantes E., Ruiz-Ramírez C., García-Revilla M.A., Wrobel K., et al. Effects of lead and lead-melatonin exposure on protein and gene expression of metal transporters, proteins and the copper/zinc ratio in rats. *Biometals*. 2018; 31(5): 859–71. https://doi.org/10.1007/s10534-018-0127-1
23. Omeiza N.A., Abdulrahim H.A., Alagbonsi A.I., Ezurike P.U., Soluoku T.K., Isiabor H., et al. Melatonin salvages lead-induced neuro-cognitive shutdown, anxiety, and depressive-like symptoms via oxido-inflammatory and cholinergic mechanisms. *Brain Behav*. 2021; 11(8): e2227. https://doi.org/10.1002/brb3.2227

Сведения об авторах

Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия

Казакова Ольга Алексеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. – зав. лаб. иммуногенетики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия

Лучникова Виктория Александровна, мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и аллергологии ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: bezdenezhka@yandex.ru

Information about the authors

Oleg V. Dolgikh, DSc (Medicine), Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, https://orcid.org/0000-0003-4860-3145

Olga A. Kazakova, PhD (Medicine), senior researcher of the Immunogenetics laboratory of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, https://orcid.org/0000-0002-0114-3930

Viktoria A. Luchnikova, Junior researcher at the Laboratory of Immunology and allergology of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, https://orcid.org/0009-0001-8957-9164 E-mail: bezdenezhka@yandex.ru