

(5B) Immunological indicators relevant for the system aimed to prove damage to human health

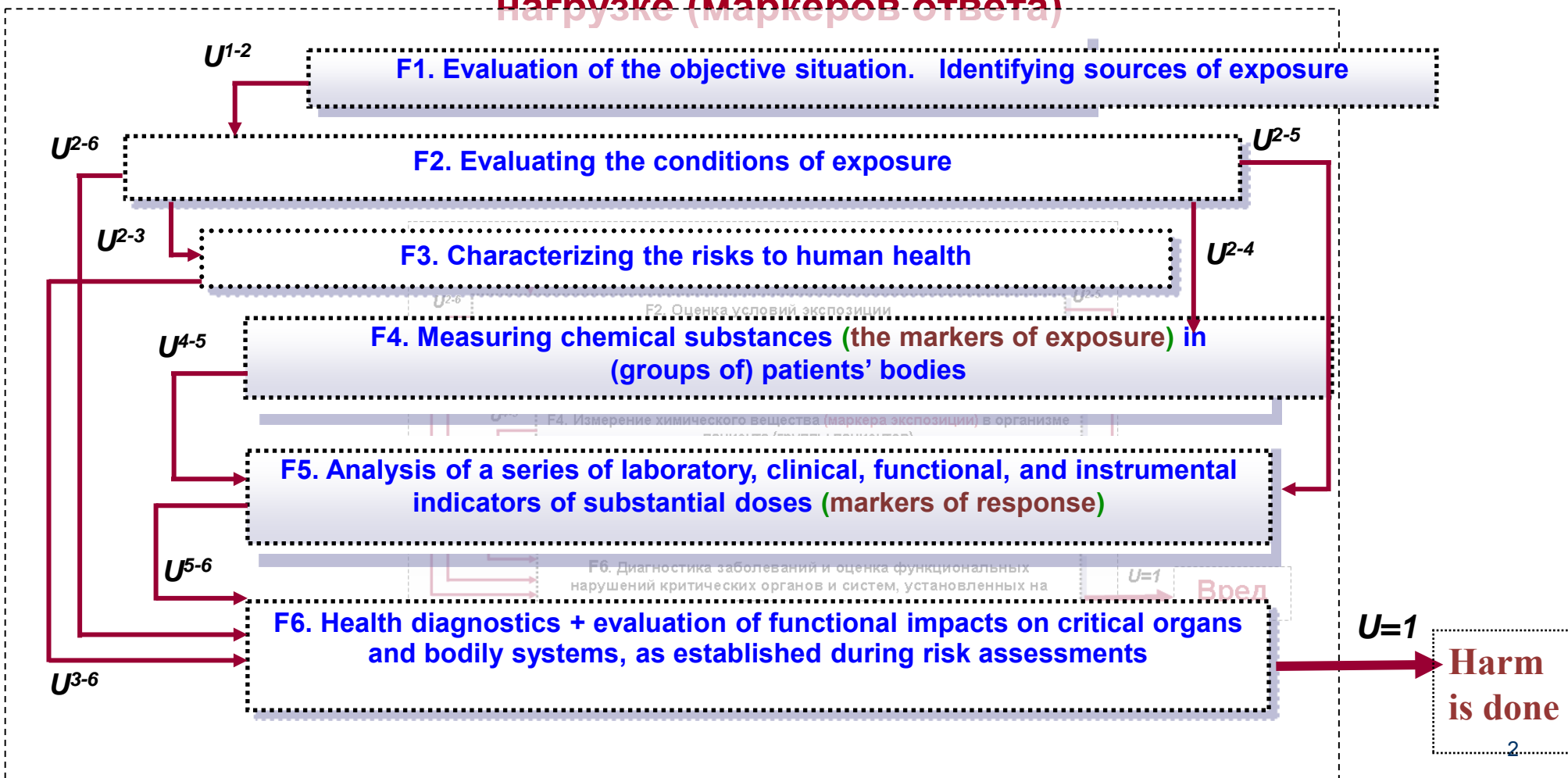
**Иммунологические показатели в системе
доказательства вреда здоровью**

**Olga Yu. Ustinova
Устинова Ольга Юрьевна**

**The Federal Scientific Centre for Preventative Medicine and the Advancement of Technologies
for Managing Risks to Public Health —a division of the Federal Agency for Financing the
Sciences.**

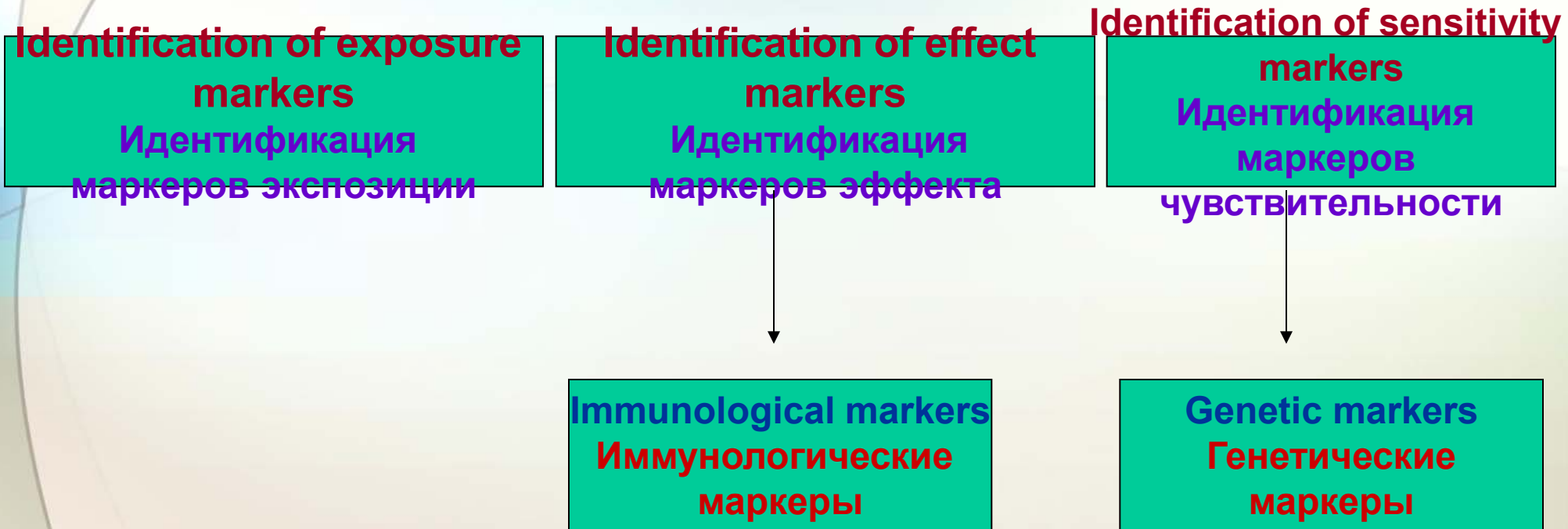
F5. Analyses of a combination of clinical, laboratory, functional, & instrumental indicators that show human impact (Markers of Response)

Анализ комплекса клинических, лабораторных, функциональных, инструментальных показателей, адекватных нагрузке (маркеров ответа)



Its place in the risk assessment system

Место в системе оценки риска



Research Design

Дизайн исследований

- Individual level
- population level
- studying "parent-children" system
- индивидуальный уровень
- популяционный уровень
- изучение системы «родители-дети»

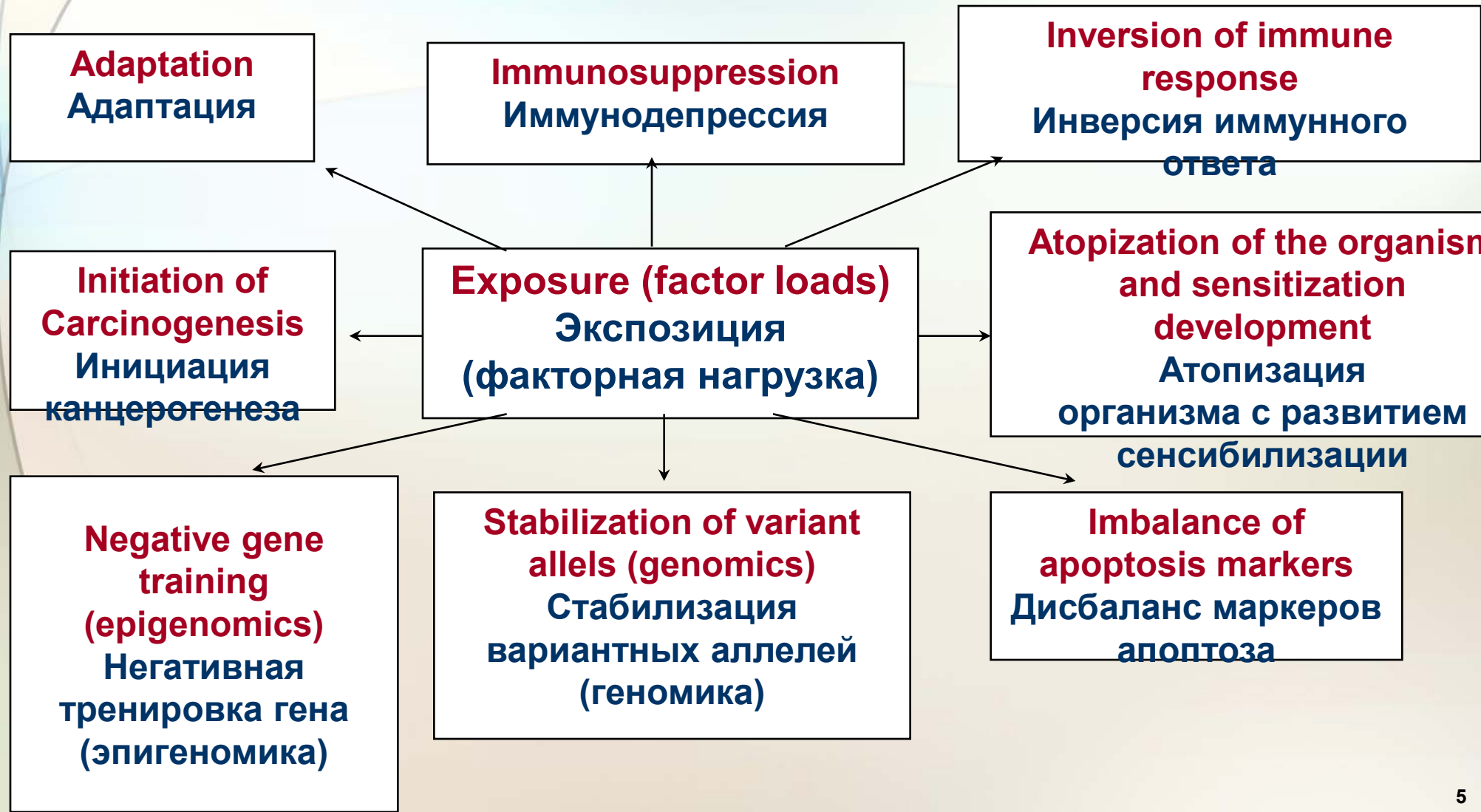
- risk cohort/group
- comparison cohort/group
- reference (cited) level (norm/standard)
- контингент риска
- контингент сравнения
- референтный (цитируемый) уровень (норма)

Biological levels of stratification:

- cellular
 - molecular
- Стратификационные биологические уровни:
- клеточный уровень
 - молекулярный уровень

Association of factor loads with immune and genetic adaptation processes

Ассоциации факторной нагрузки с иммунными и генетическими адаптационными процессами



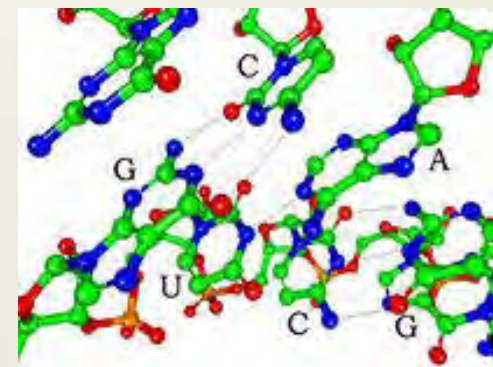
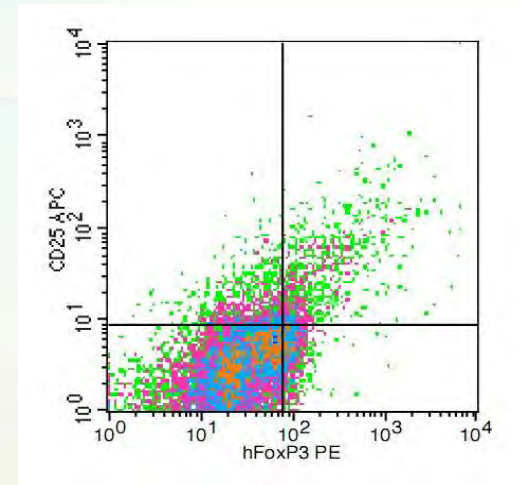
Fundamental Research

Фундаментальные исследования

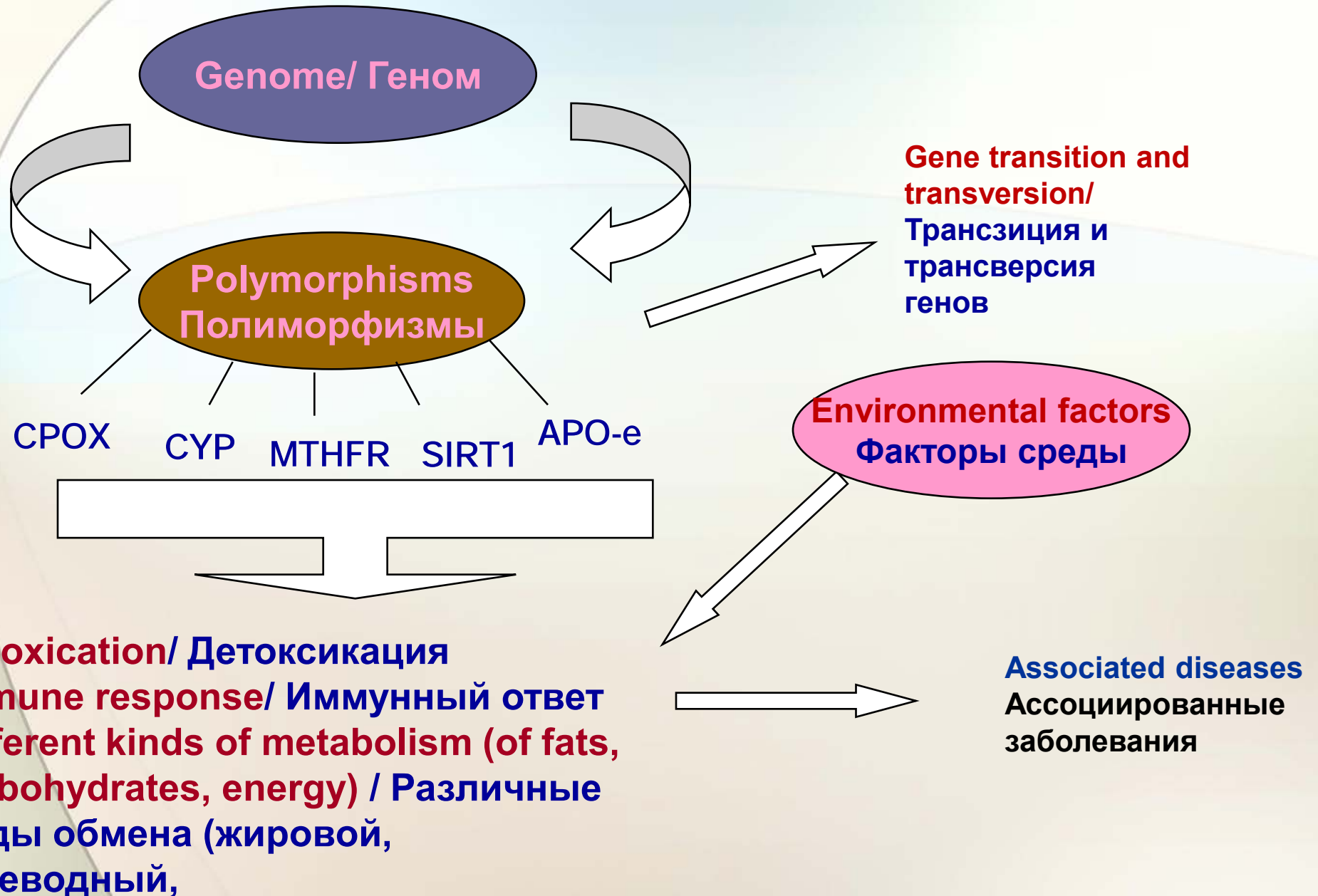
Organization and implementation of fundamental research is based on modern trends/approaches:

Организация и проведение фундаментальных исследований включает современные подходы:

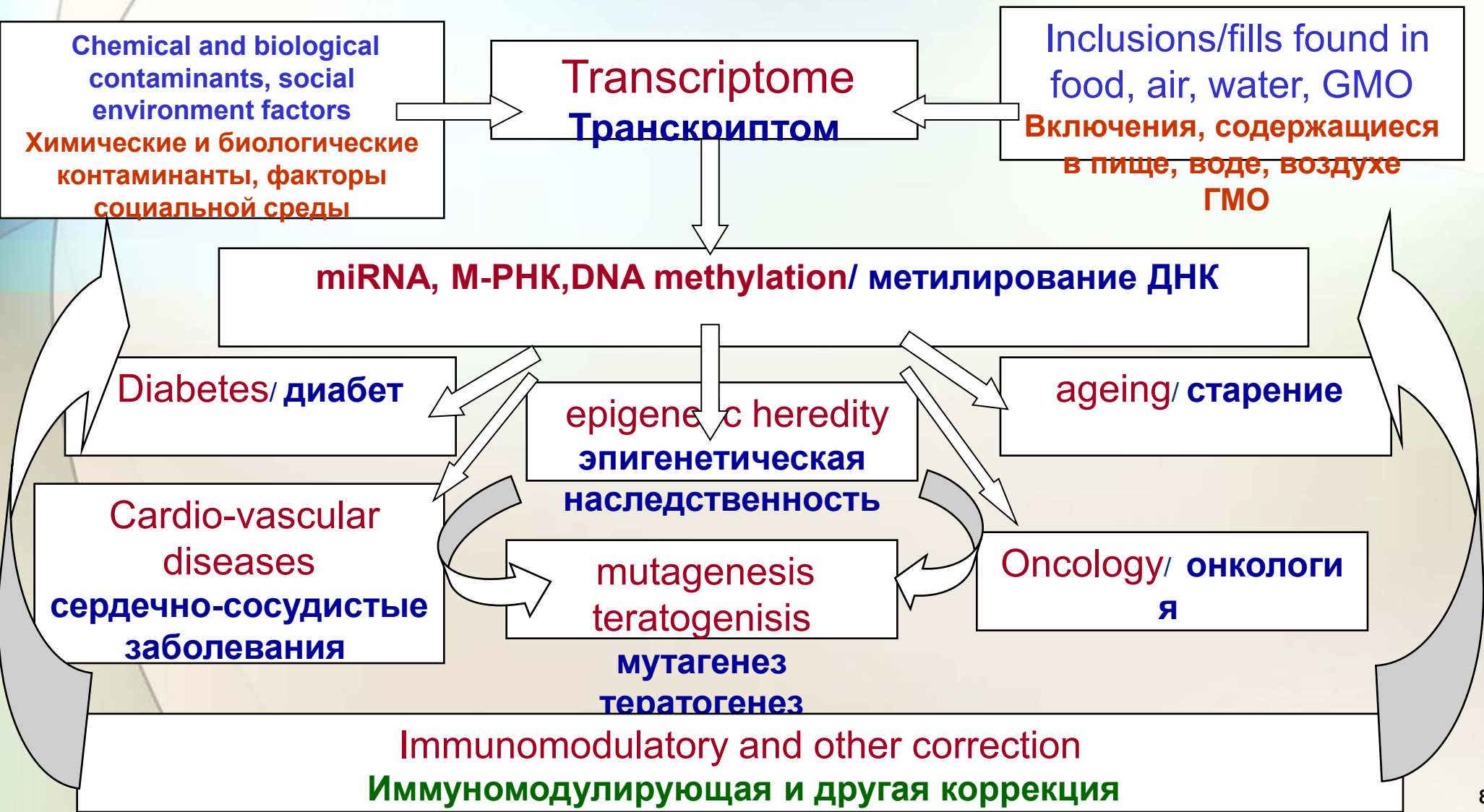
- Genomics/геномика,
- Epigenomics/эпигеномика,
- Bioengineering/биоконструирование,
- Mitogenic signaling/митогенная индукция,
- Analysis of specific gene expression/ анализ специфической экспрессии генов,
- Evaluation of apoptosis based on immunocyte cultures /оценка апоптоза на культурах иммуноцитов (ex vivo),
- Sequencing of target exons and amplicons of human genome секвенирование адресных экзонов и ампликонов генома человека

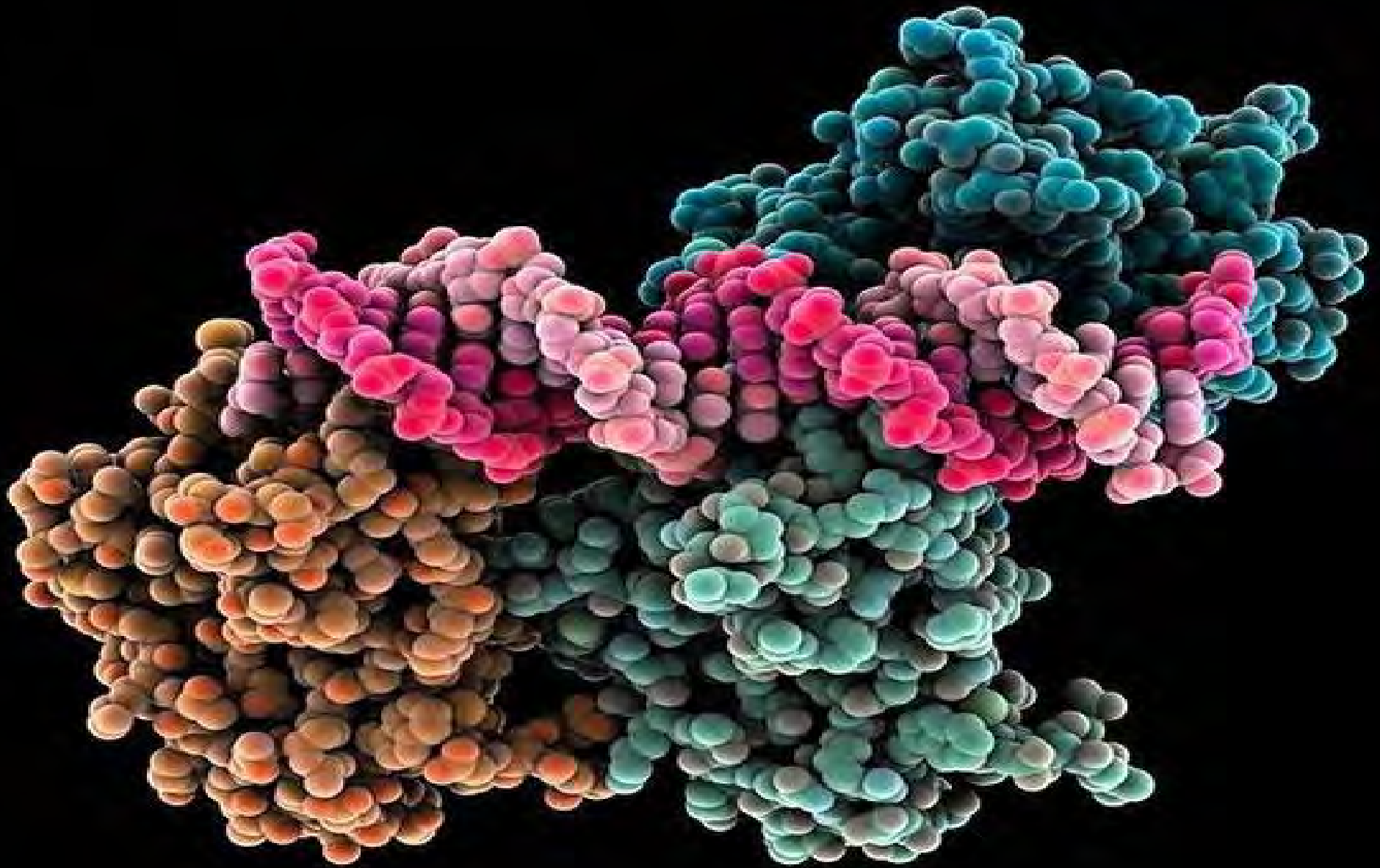


Genomics/ Геномика



Epigenomics/Эпигеномика





An impact model of p53 (brown-blue-green) with DNA (red)

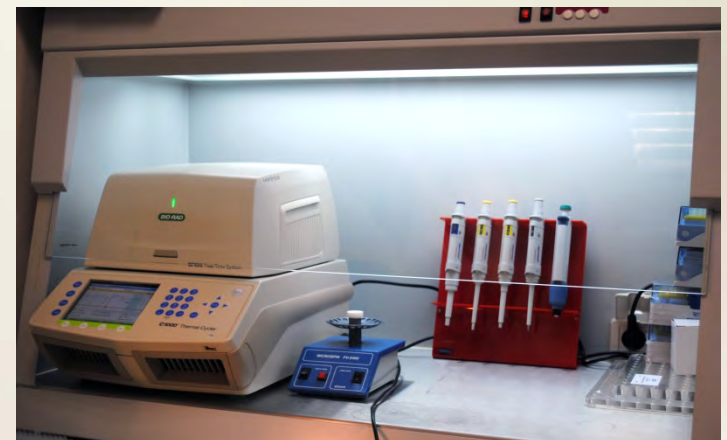
Модель взаимодействия p53 (коричневый-синий-зелёный) с ДНК (красный).

P53 is a transcription factor that generates protein synthesis of apoptosis and cellular cycle

P53 является транскрипционным фактором, запускающим синтез белков апоптоза и клеточного цикла.

Analysis of heredity patterns in the system “mother-child” / Анализ особенностей наследования в системе «мать-ребенок»

- 89 pairs “mother-child” were examined:
25 pairs from the control area, 64 - from
the noise and chemical factor risk areas/
Обследовано 89 пар «мать-ребенок»: 25
пар - с контрольной территории, 64
пары - с зон риска воздействия шума и
химического фактора.
- **Genes under study** /Исследуемые гены:
VEGF (-94C>G), *CPOX (814A>C)*, *MMP9*,
MMP12 (1070A>G), *TNFA (G4682A)*,
CYP1A1 (6310G>A), *eNOS (894G>T)*, *P53*
(215C>G)



Analysis of heredity patterns in the system “mother-child” / Анализ особенностей наследования в системе «мать-ребенок»

Area /Территория	Number of pairs under examination Кол-во обследуемых пар	Pairs with a pathological homozygote /Пары с патологической гомозиготой	Children with a pathological homozygote / Дети с патологической гомозиготой	Mothers with a pathological homozygote / Мамы с патологической гомозиготой
Control / Контроль	25	14 (56%) CPOX/MMP9/eNOS	9 (64%) VEGF/eNOS	5 (36%)
Zone 1/ Зона 1	19	8 (42%) TNFA	5 (63%) TNFA(gem 53%)	3 (37%)
Zone 2/ Зона 2	31	17 (55%) VEGF P53	9 (53%) VEGF/P53/CPOX	8 (47%)
Zone 3/ Зона 3	14	8 (57%) VEGF/MMP9/P53	7 (88%) VEGF/MMP9/P53	1 (12%)

Substances that induce response of specific reagins /

Вещества, вызывающие выработку специфических реагинов

Incl. in the list of professional allergens

Outside the list of professional allergens

Входящие в список профессиональных аллергенов

Не входящие в список профессиональных аллергенов

Chromium /

Nickel /
Никель

Manganese
Марганец

Cobalt
Кобальт

Formaldehyde
Формальдегид



Benzole,
benzapyren

Бензол

Vanadium, silicon
Ванадий
Кремний

Lead, strontium
Свинец

Стронций

Phenol Фенол

Levels of specific sensitization for children population of Nizhnii Tagil City

Уровень специфической сенсibilизации детского населения г. Нижний Тагил

Indicator/ Показатель	Physiology norm / Физиологическая норма	Comparison group/ Группа сравнения (n=57)	Control group/ Группа наблюдения (n=113)
IgE, manganese specific, спец. к марганцу, МЕ/см³	0-1,21	1,148 ± 0,579	1,135 ± 0,372
IgE nickel specific, спец. к никелю, МЕ/см³	0-1,55	1,014 ± 0,349*	0,308 ± 0,083
IgE formaldehyde specific, спец. к формальдегиду, МЕ/см³	0-1,5	1,01 ± 0,628	1,207 ± 0,416**
IgG benzapyren specific, спец. к бенз(а)пирену, у.е	0-0,3	0,122 ± 0,074	0,134 ± 0,038
IgG vanadium spec., спец. к ванадию, у.е	0-0,11	0,127 ± 0,062	0,143 ± 0,037**
IgG benzol spec., спец. к бензолу, у.е	0-0,15	0,187 ± 0,093	0,143 ± 0,031**
IgG phenol spec., спец. к фенолу, у.е	0-0,13	0,049 ± 0,054	0,147 ± 0,049*/**

Notes/Примечание: * - reliable intergroup differences / достоверные межгрупповые различия (p<0,05);

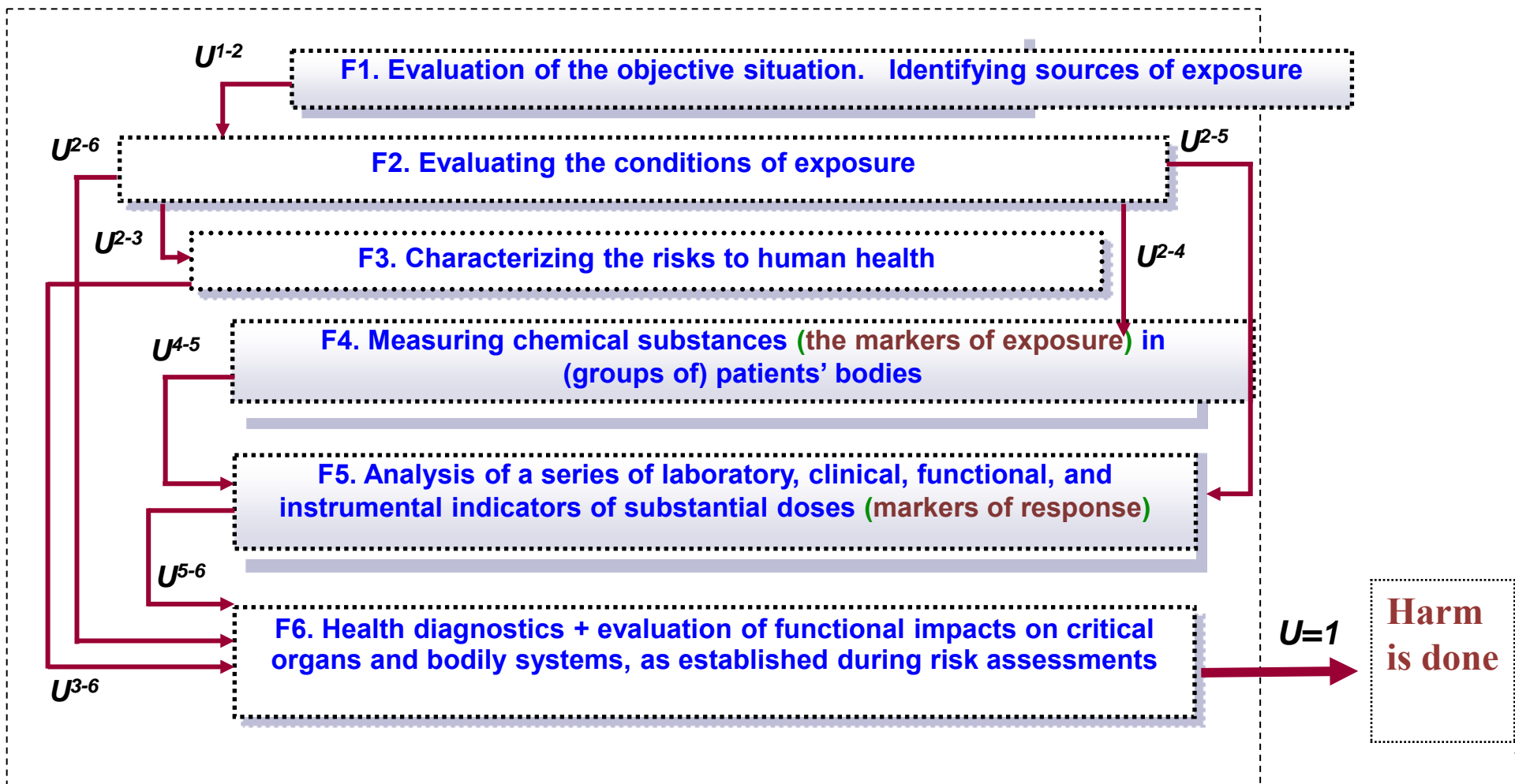
** - reliable deviations from the norm/ достоверные различия с нормой (p<0,05).

Predominant manifestations of immune and genetic misadaption associated with the factor loads

Преимущественные проявления иммунной и генетической дезадаптации, сопряженной с факторной нагрузкой

- **Altered genetics associated with the spread of minor gene alleles of immune regulation, detoxication and cancer predisposition** / измененная генетика, ассоциированная с распространенностью минорных аллелей генов иммунной регуляции, детоксикации, онкопредрасположенности
- **reduction of cluster differentiations CD4, CD16, CD56** / снижение кластеров дифференцировки CD4, CD16, CD56,
- **Increase of cluster differentiations CD19, CD25, CD95** повышение кластеров дифференцировки CD19, CD25, CD95,
- **Imbalance of membrane and intercellular factors of apoptosis (ФНО-альфа, bcl-2, bax, bad)** / дисбаланс мембранных и внутриклеточных факторов апоптоза (ФНО-альфа, bcl-2, bax, bad)
- **Predominant delay/retardation of cell lifecycles at the apoptosis stage** /преимущественное замедление жизненного цикла клеток на стадии апоптоза (угнетение экспрессии лимфоцитов в аннексиновом тесте)
- **Deficiency of transcription factor p53, CD127-(T-per)** /дефицит транскрипционного фактора p53, CD127-(T-per)
- **Hyperproduction of allergy mediators: specific immunoglobulins E and G, leukotriens LTC4/D4/E4/** гиперпродукция медиаторов аллергии: специфических иммуноглобулинов E и G, лейкотриенов LTC4/D4/E4
- **Cytokine imbalance** / цитокиновый дисбаланс (дисбаланс ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10↑, ИФНгамма,

F6. Health diagnostics + evaluation of functional impacts on critical organs and bodily systems, as established during risk assessments/ Диагностика заболеваний и оценка функциональных нарушений критических органов и систем, установленных на этапе оценки риска



A full array of response markers, in combination with the results from clinical studies, make it possible to verify that certain diseases or disorders are connected to a specific exposure

