

УДК 614.878 : 615.917
DOI 10.25016/2541-7487-2016-0-2-93-103

В. Р. Рембовский, Л. А. Могилenkova

ГЕНЕТИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЕСТЕСТВЕННОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ В ОЦЕНКЕ РИСКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека
Федерального медико-биологического агентства (Россия, Ленинградская область,
Всеволожский район, п. Кузьмолловский, ст. Капитолово, корп. 93)

Представлены современные сведения о роли многоуровневой системы детоксикации (ферменты биотрансформации, антиоксидантная, иммунная системы и др.) в оценке состояния здоровья лиц, контактирующих с фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ). Показано значение генетического полиморфизма в регулировании защитных механизмов организма, ослабление которых может служить пусковым механизмом нарушений при воздействии химических токсикантов. Критериями риска здоровью, кроме известных биомаркеров острого воздействия ФОВ (ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза), являются нейротоксическая эстераза, аддукты ФОВ с альбумином, параоксоназа 1, цитокинетический профиль, компоненты антиоксидантной системы, хемокин эотаксин; белок семафорин-3В и др., характеризующие уровень защитных систем организма.

Ключевые слова: токсикология, риск, фосфорорганическое отравляющее вещество, детоксикация, генетика, биохимия, генетико-биохимический показатель.

Введение

В настоящее время заканчивается реализация федеральной целевой программы «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации», принятой в связи с ратификацией в 1997 г. международной Конвенции о запрещении химического оружия. Наиболее опасными из уничтожаемых боевых отравляющих веществ являются фосфорорганические вещества (ФОВ), обладающие выраженным острым, а также отсроченными свойствами [2, 16, 21, 29, 31–36, 41, 42, 44, 45]. Применение ФОВ возможно при террористических актах, запрещенных военных действиях, поэтому актуальным остается продолжение изучения реакции организма на их влияние в различных ситуациях и при разных сроках после воздействия.

Являясь в основном гидрофобными соединениями, ФОВ легко проникают через неповрежденную кожу, биологические мембраны, гистогематический и гематоэнцефалический барьеры [2, 14, 16, 34, 42]. Значительная их часть депонируется в организме, растворяясь в жировой ткани, липидах мембран клеток, проникает в цитоплазму, взаимодействуя с мембранами клеточных органелл, сорбируются на эндотелии сосудов и поверхности эритроцитов. Депонированное вещество постепенно высвобождается и вновь поступает

в кровь, поддерживая токсическую концентрацию.

Эффекты ФОВ обусловлены, с одной стороны, прямым их токсическим действием на органы-мишени, с другой – защитными механизмами системы детоксикации организма, характеризующимися как общими, так и индивидуальными реакциями организма пострадавших [1, 2, 16, 44].

При оценке риска действия ФОВ на здоровье лиц, имеющих возможность контакта с ними, важен выбор критериев эффектов, наблюдаемых у пораженных в условиях аварийных и нештатных ситуаций и при других инцидентах. Особую сложность представляет прогноз и оценка риска последствий длительного низкоуровневого воздействия ФОВ на здоровье пострадавших, наблюдаемых в отдаленный период.

Цель исследования – поиск и обоснование генетико-биохимических показателей (биомаркеров естественной детоксикации организма) для использования их при оценке риска влияния ФОВ на здоровье человека.

Материал и методы

Проведено обобщение литературных данных и результатов исследований, выполненных сотрудниками Научно-исследовательского института гигиены, профпатологии

Рембовский Владимир Романович – д-р мед. наук проф., засл. деят. науки России, директор, Науч.-исслед. ин-т гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России (Россия, 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, п. Кузьмолловский, ст. Капитолово, корп. 93); e-mail: gpech@fmbamail.ru;

Могилenkova Любовь Абрамовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., Науч.-исслед. ин-т гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России (Россия, 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, п. Кузьмолловский, ст. Капитолово, корп. 93); e-mail: gpech@fmbamail.ru.

и экологии человека Федерального медико-биологического агентства России, по изучению влияния ФОВ на процессы биотрансформации и другие механизмы детоксикации в условиях эксперимента и при проведении клинико-эпидемиологических исследований, в которых были использованы современные генетико-биохимические и иммунологические показатели, являющиеся биомаркерами эффектов ФОВ. Обоснованы ведущие критерияльно значимые биомаркеры детоксикации, характеризующие ослабление защитных реакций (повышение опасности токсического воздействия) при контакте с ФОВ.

Результаты и их анализ

В настоящее время накопились сведения не только о прямом действии ФОВ, но и о роли защитных механизмов организма в снижении их токсичности, что явилось предметом проведенного информационно-аналитического исследования.

Общепризнано, что ведущий механизм токсического действия ФОВ – антихолинэстеразный, основан на фосфорилировании активного центра холинэстеразы с образованием стойких фосфорилхолинэстераз, не обладающих ферментной активностью, что обуславливает основную симптоматику острых отравлений ФОВ [2, 16, 34, 45]. ФОВ обладают мускариноподобным и никотиноподобным свойством. Накопление ацетилхолина в организме способствует выбросу в кровь стероидных гормонов, адреналина, гистамина, серотонина, глицина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и других медиаторов. При острой холинергической токсичности, вызванной снижением активности ацетилхолинэстеразы (КФ 3.1.1.7; АХЭ), одни из гормонов (гистамин, серотонин) усиливают, а другие (адреналин, стероидные гормоны, ГАМК) – ослабляют эффекты ацетилхолина. Наиболее чувствительными мишенями антихолинэстеразного действия ФОВ являются протеиновые структуры головного мозга, взаимосвязанные с АХЭ [45, 46].

Как и АХЭ, нейротоксичная эстераза (КФ 3.1.1.5; НТЭ) является «первичной» специфической биомишенью (и соответственно биомаркером), взаимодействие с которой обуславливает отставленную нейротоксичность ФОВ [16, 30, 34]. НТЭ играет важную роль в липидном гомеостазе мембран; участвует в межклеточном сигнальном пути между нейронами и глиальными клетками, в регулировании уровня токсичных лизофосфолипидов

в мембранах эндоплазматического ретикула. ФОВ необратимо ингибируют НТЭ с последующим быстрым старением фосфорилированного фермента и инициированием синдрома «отставленной нейротоксичности» [30]. Патогенез димиелинизирующих заболеваний, вызванных ФОВ, связан не только со снижением активности нейротоксической эстеразы, но и с развитием аутоиммунных реакций на нейроантигены и, как следствие, аксональной дегенерацией, проявляющейся стойкими необратимыми неврологическими нарушениями [5].

ФОВ также оказывают прямое влияние на холинреактивные системы, синаптическую передачу импульса и постсинаптические мембраны; вызывают цитомембранотоксический эффект, оксидантный стресс; сенсбилизацию и аутосенсбилизацию, угнетение врожденного и адаптивного иммунитета; влияют на гемостаз и систему комплемента, нейрогуморальную регуляцию [6, 11, 16, 34, 36].

Длительность нахождения ФОВ в организме животных и человека определяется дозой, объемом, особенностями проникновения и связывания, а также скоростью биотрансформации и элиминации [16]. В ослаблении токсического действия ФОВ (зарин, зоман, VX) на организм велика роль процессов детоксикации, осуществляющихся практически во всех тканях, начиная с путей поступления.

Преодолевая внешние барьеры, ФОВ поступают в кровь, где связываются с белками плазмы, форменными элементами крови и транспортируются к органам и тканям. Наибольшее значение в связывании ФОВ из плазменных белков имеет сывороточный альбумин [2, 5, 9, 16, 26]. Эстеразная активность альбумина обусловлена образованием аддуктов с ними ФОВ по Tyr-411 и Tyr-150 [5, 26]. С Tyr-411 в основном связана псевдоэстеразная активность альбумина (зоман) в реакциях ацетилирования. Для образования продуктивного фермент-лигандного комплекса зомана с сайтом «Tyr-150», ответственным за гидролиз, необходим перенос протона с Tyr-150 на His-242 [5]. Показано, что сайт альбумина Ser193 участвует в связывании или гидролизе зомана.

Поступившие в организм ФОВ подвергаются метаболизму в системе биотрансформации (гидролизу, окислению и т.д.), преимущественно в печени. Происходит образование в большинстве случаев менее токсичных и более гидрофильных соединений, выводимых почками [2, 15, 16, 18]. Имеются данные об участии в метаболизме ФОВ ми-

кросомальных (цитохромов – CYP: CYP2D6 и др.) и немикросомальных ферментов 1-й фазы, а также 2-й фазы биотрансформации (π-1-глутатион-S-трансферазы, N-ацетил-трансферазы и др.).

Основной реакцией 1-й фазы биотрансформации ФОВ является их гидролиз немикросомальными сериновыми гидролазами, VX – также окисление по сульфидной группе. Неспецифические эстеразы – бутирилхолин-эстераза (КФ 3.1.1.8; БХЭ), карбоксилэстеразы (КФ 3.1.1.1; КЭ), а также параоксоназы (КФ 3.1.8.1; 3.1.1.2, PON) – это «вторичные» мишени, которые действуют как стехиометрические скавенджеры (чистильщики), снижая концентрацию ФОВ и, соответственно, ослабляя их токсический эффект.

Детоксическая функция БХЭ проявляется при воздействии многих токсических веществ, экспрессия обнаружена во всех клетках (кроме эритроцитов) [30].

БХЭ стехиометрически связывается с ФОВ, препятствуя их воздействию на АХЭ вследствие быстрого взаимодействия ФОВ с БХЭ с последующим «старением» фосфорилированного фермента. Профилактическое введение животным БХЭ значительно повышает их выживаемость при действии летальных доз ФОВ, а снижение ее содержания и активности обуславливает повышенную чувствительность к фосфорорганическим пестицидам и отравляющим веществам. Активность БХЭ коррелирует со степенью ожирения пациентов, липидным профилем сыворотки крови и степенью резистентности к инсулину. Снижение ее активности наблюдается при некоторых заболеваниях печени, ожогах, дистрофии, рахите, черепно-мозговых травмах, недостаточности околощитовидных желез, при развитии нейродегенеративных заболеваний, бронхиальной астмы, особенно в старшем возрасте [15, 16, 30].

Карбоксилэстеразы гидролизуют липофильные химические соединения, включая ФОВ [16, 30, 41]. Фосфорилированная КЭ (КЭ1) плазмы в отличие от БХЭ подвергается быстрой спонтанной реактивации с образованием нетоксичных и неактивных метаболитов фосфорорганических соединений. КЭ1 способна восстанавливать свою активность даже после ингибирования заринном и другими ФОВ. КЭ человека контролирует липолиз, участвует в гидролизе эфиров холестерина и таким образом снижает риск развития атеросклероза и метаболического синдрома, проявления сахарного диабета. В крови чело-

века уровень активности КЭ невысокий. Это предполагает низкую роль КЭ в крови человека в качестве биомаркера воздействия ФОВ.

Параоксоназы относятся к классу А-эстераз: являются субстратами ФОС, способны инактивировать параоксон [15, 18, 30]. Локализуются в основном в плазме крови и связаны с липопротеинами высокой плотности. Из 3 изоформ (PON 1, PON 2 и PON 3) наибольшее значение в биотрансформации ФОВ имеет параоксоназа-1 (PON 1). Физиологической функцией PON 1 является гидролиз гомоцистеин-тиолактона, что предотвращает гомоцистеинилирование белков. Эта кальций-зависимая гидролаза также предотвращает окисления липопротеидов низкой плотности, предупреждает развитие атеросклероза. PON 1 действует как каталитический скавенджер: инактивирует зарин, зоман, табун, органофосфаты, карбаматы, эфиры уксусной кислоты и др. [30].

Также выявлено, что к органофосфат-разлагающим агентам фосфорорганических соединений (ФОВ – зоман) относится пролидаза – фермент, гидролизующий пептидную связь, образованную иминогруппой пролина или окипролина и играющий важную роль в биосинтезе коллагена на посттрансляционном уровне [18].

Между процессами биотрансформации ФОВ и иммунными реакциями существует тесное взаимодействие. Подвергаясь метаболизму, они действуют как гаптены, вызывая сенсibilизацию, повышенную чувствительность к собственным белковым структурам (аутосенсibilизация), развитие вторичного иммунодефицита [11, 16]. Изменяют секреторную активность клеток (межклеточных медиаторов, тканевых регуляторов проницаемости). Иницируется хемотаксис лейкоцитов и освобождение цитокинов, кардинально меняется сложный каскад взаимодействий в системе иммунокомпетентных клеток – эффекторов и модуляторов. ФОВ вызывают потерю экспрессии молекул МНС класса I.

Под влиянием ФОВ отмечено снижение концентрации в крови цитокинов (ИФН-γ, ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6), с которым связано угнетение функций Th1- и Th2-лимфоцитов.

Снижение специфического (адаптивного) клеточного ответа на ФОВ более выражено, чем врожденного иммунитета. Выявлено развитие аутоаллергии (аутоантитела к тканевым белкам печени и почек) при субхроническом поступлении ФОВ в малых дозах [7].

Одним из механизмов иммуносупрессии при хроническом отравлении ФОВ является инициация ПОЛ [11]. Образующиеся свободные радикалы (супероксиданион, пероксид водорода, гидроксил-радикал, пероксид-радикал и другие активные формы кислорода – АФК) оказывают прооксидантное действие, характеризующееся изменением структуры белков, нуклеотидов, цитомембранотропного и других эффектов [11, 17]. Нейтрализацию АФК осуществляют специальные молекулы-восстановители и ферменты – антиоксиданты (супероксиддисмутаза – SOD, каталаза – CAT, глутатионпероксидаза – GPX и др.), способствующие стабилизации мембран гепатоцитов и других клеток и восстановлению активности связанных с ней ферментов [2, 14]. Снижение антиоксидантной защиты может обуславливать развитие патологических процессов, наблюдаемых также при длительном низкоуровневом воздействии ФОВ и их метаболитов [8, 11, 24].

Анализ материалов комплексных медико-гигиенических исследований показал, что работы по уничтожению химического оружия ФОВ у персонала объектов хранения и уничтожения химического оружия типа ФОВ привели к развитию вегетативной симптоматики, росту болезней органов пищеварения и дыхания, изменению гемограммы, иммунологических и других показателей, оцененных как начальные проявления воздействия производственных факторов неспецифического характера [25, 27–29, 35]. У лиц, непосредственно занятых уничтожением боеприпасов на объектах хранения и уничтожения химического оружия типа ФОВ, выявлены нарушения функции печени, солевого обмена, что в основном может быть связано с работой в изолирующих средствах защиты. Развитие заболеваний по классам болезней нервной системы, кровообращения и костно-мышечной системы было наиболее высоким у стажированных работников старшей возрастной группы. Биохимическими исследованиями установлено, что у лиц, работающих в наибольшем контакте с продуктами уничтожения химического оружия типа ФОВ, наблюдается статистически значимое снижение содержания триглицеридов, мочевины, активности щелочной фосфатазы, уровня кальция и повышение содержания органического фосфора в периферической крови. Отмечена тенденция к снижению активности БХЭ. В зависимости от фенотипа Q192R у работников с генотипами QQ и QR отмечена слабая тен-

денция к повышению уровня PON1, а у лиц с генотипом RR – к снижению активности фермента.

У работников объектов хранения и уничтожения химического оружия типа ФОВ характерными явились изменения клеточного иммунитета в виде увеличения числа Т-хелперов (CD4+), цитотоксических лимфоцитов (CD8+), естественных киллеров (CD16+), снижения числа клеток, экспрессирующих маркеры CD25+ и CD95+, повышения маркера HLA-DR+. Наблюдалась тенденция к снижению содержания IgM и IgG в крови в сочетании с уменьшением количества В-лимфоцитов (CD20+), что свидетельствует о недостаточности гуморального звена иммунного ответа. У ряда работников выявлены повышение уровня онкомаркеров, развитие сенсибилизации к маркеру антигенов фосфорорганических средств (хлороформу).

Изучение «цитокинового профиля» (интерлейкины-1 β , -2, -4-10, -13, -17; TNF- α ; IFN- γ ; хемокин эотаксин и др.) у работающих на объектах хранения и уничтожения химического оружия типа ФОВ в «грязной зоне» показало тенденцию к снижению цитокинов, регулирующих провоспалительные (ИЛ-2, ИЛ-6, TNF- α ; IFN- γ и др.) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), а также регуляторные иммунологические процессы (ИЛ-10 – Treg; ИЛ-9 – Th 9; ИЛ-17 – Th 17). Исключение составило статистически значимое повышение уровня хемокина эотаксина, участвующего в активации аллергической реакции.

Полученные данные согласуются с результатами других авторов по изучению иммунного статуса персонала, работавшего с ФОВ [7, 8, 13, 16, 23], и свидетельствуют о тенденции к снижению как провоспалительных, так и противовоспалительных Тh-лимфоцитов и других регуляторных Т-лимфоцитов, развитию иммунодефицита, аутоиммунных процессов, аллергизации организма. Аналогичные изменения наблюдались и в условиях токсического эксперимента [11].

Результаты клинико-эпидемиологических и экспериментальных исследований показывают, что следует обратить особое внимание на возможность развития отдаленных эффектов у чувствительных к ФОВ лиц, даже при контакте с токсикантами на уровне ниже предельно допустимых концентраций. В этом плане настораживает реальный риск развития профессиональной интоксикации высокой и сверхвысокой степени, болезней нервной системы и органов чувств, ишемической бо-

лезни сердца, язвенной болезни, канцерогенеза и др., зарегистрированный у работавших на бывшем производстве VX (данные анализа риска за 3-летний период – 1988–1991 гг.) после его ликвидации [19], а также сведения о снижении активности БХЭ, PON1 и иммунных нарушениях у персонала объектов по уничтожению химического оружия типа ФОВ, которые могут быть связаны не только с работой в изолирующих костюмах, но с возможностью низкоуровневого действия ФОВ и продуктов их деструкции на организм работающих.

Данные факты свидетельствуют о необходимости продолжения динамических углубленных обследований лиц, работавших непосредственно в контакте с продуктами уничтожения химического оружия, а также разработки лечебно-профилактических мероприятий, обоснования прогноза и в дальнейшем выявления степени риска развития отдаленных эффектов ФОВ.

В настоящее время доказано, что нарушение защитной индивидуальной реакции организма на токсическое и другие виды внешнего воздействия определяются генотипом белковых структур (ферментов биотрансформации, иммунной системы, АОС и др.), участвующих в поддержании гомеостаза (рисунок) [3, 4].

В связи с этим при оценке риска влияния ФОВ на здоровье лиц, контактирующих с этими токсикантами, наряду с показателями токсических эффектов, процессов детоксикации, необходимо использование генетических маркеров (таблица) [4].

Установлено, что основная биомишень ФОВ – АХЭ кодируется одним геном, но вариантов АХЭ, которые различаются только в строении С-концевого фрагмента, много. Существуют два основных варианта АХЭ: нативный YТ1 (90% американской и европейской популяции) и его полиморфная модификация YТ2 (всего 10%), имеющая единичную аминокислотную замену His322Asn. Эта мутация не отражается на активности АХЭ. При этом установлены ряд замен в cDNA АХЭ, одна из которых в стоп-кодоне Q71stop связана с отсутствием активности АХЭ; поскольку носители этой мутации являются гетерозиготами, активность АХЭ составляет примерно 30% от нормы [30].

Точечные мутации гена НТЭ человека приводят к снижению ферментативной активности его и развитию аутосомно-рецессивных расстройств двигательных нейронов [4, 30]. Нейродегенерация развивается в результате комбинации двух событий: потери функции



Влияние полиморфизма генов и внешних факторов (ФОВ) на развитие заболеваний у человека.

Некоторые аллельные варианты генов, кодирующих ферменты биотрансформации ФОВ, АОС, цитокины, связанные с риском развития патологии

Ген	Аллель (генотип)	Предрасположенность к патологии
PON	PON 1 (A192G и L55M)	Нервно-токсическое поражение (снижение активности изоформ A192; M55), ишемическая болезнь сердца (Gln192Arg), болезнь Паркинсона, атеросклероз, церебральный инфаркт, кардиоваскулярные заболевания (Leu55Met)
BHCE	J-вариант: Val142Met	Активность фермента БХЭ снижена на 90%; повышение токсичности ФОВ
SOD2	C (T/C и C/C)	Онкологические заболевания, гипертоническая болезнь, нейродегенеративное состояние, дилатационная кардиомиопатия
CAT	T (T/T и C/T); G (G/G)	Заболевания сердечно-сосудистой системы, бронхиальная астма, неинсулинзависимый сахарный диабет, язвенный колит, рак молочной железы, простаты
GPX4	T (C/T и T/T)	Рак молочной железы, церебральный инсульт у больных с эссенциальной гипертензией, остеоартропатия
	C (C/C)	Колоректальный рак, повышенный уровень лейкотриенов
GCLC (глутамат-цистеин лигаза)	T (T/T)	Сахарный диабет I типа, ишемическая болезнь сердца
СУВА (НАДФН-оксидаза)	T(T/T) (640AA)	Ишемическая болезнь сердца Язвенная болезнь
IFNG	IFNG (T/C) IFNG (T-1488C) IFNGR2 (G-1704del)	Бронхиальная астма Гепатит Инфекционные заболевания
TNF α	TNF α (G308A)	Бронхиальная астма, рак молочной железы, эндометриоз, сахарный диабет II типа, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, рак щитовидной железы, невынашивание беременности, аллергия
IL-4	IL-4 (C589T)	Атопическая бронхиальная астма, муковисцидоз, инфаркт миокарда, эндометриоз, болезнь Крона
IL-10	IL-10 (C1082A) и (-592A/C) IL-10627C/A	Бронхиальная астма Заболевания нервной системы
IL-17A	IL-17A (G197A)	Заболевания сердечно-сосудистой системы, бронхиальная астма, онкологические заболевания

нормального белка и усиления токсической функции измененного белка. Повышение транскрипционной активности НТЭ в периферических моноцитах наблюдается у пациентов с синдромом хронической усталости.

Особенности усиления токсических эффектов при действии ФОВ на индивидуумов и популяции во многом связаны с полиморфизмом генов, особенно с дефектами (делеция и т. д.) метаболизирующих эстераз (BHCE, PON 1) [30], цитокинов [3]. На состояние АОС значительное влияние оказывает полиморфизм генов антиоксидантных ферментов, который характеризуется межэтнической дифференциацией [12].

Ген BHCE имеет множественные мутации. К неблагоприятным из них относятся «медленные» аллели (A209G и др.), экспрессирующие ингибирование активности БХА. Примерно 1 из 2500 американцев является гомозиготным носителем мутации D70G. Так называемый «К-вариант» встречается гораздо чаще. У носителей «К-варианта» снижено количество циркулирующей в крови БХЭ (примерно на 33%), тогда как молярная активность БХЭ не меняется.

Ген PON 1 кодирует фермент параоксоназу [15]. Из более 200 единичных нуклеотидных полиморфизмов гена PON 1 распространенными являются изоформы L55M и Q192R, влияющие на каталитическую активность фермента. Аллель М ассоциирован с ингибированием метаболизма ФОВ. Наиболее распространенной мутацией, обуславливающей изменение активности фермента, является замена в 192-м положении глутамина на аргинин (Gln192Arg), которая наследуется по аутосомному рецессивному типу. Полиморфизм изоформы Q192R существенно влияет на каталитическую активность PON 1 в отношении ФОС (ФОВ) и арилэфиров, а также на развитие нервно-токсического эффекта, ишемической болезни сердца [15, 39, 47, 48].

Полиморфные варианты генов АОС (SOD2, CAT, GPX4 и др.), обуславливая функциональную вариативность белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических реакций, направленных на активацию патологических процессов, детерминируя риск реализации широкого спектра заболеваний.

Важную роль в развитии патологических процессов также играют полиморфные вариан-

ты генов ключевых цитокинов, участвующих в иммунном ответе при действии ФОВ, особенно соотношения аллельных вариантов генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, определяющих направленность воспалительных и аллергических реакций. Установлено, что тип адаптивного иммунитета при контакте с ФОВ определяют гены, кодирующие ИФН и ИЛ-4. Ген, кодирующий ИФН, регулирует иммунный ответ по Th1-типу, а ИЛ-4 – по Th2-типу [11]. Делеция гена ИФН нарушает клеточный иммунитет, а с мутацией гена ИЛ-4 связана блокада гуморального ответа. ИЛ-4 является ключевым цитокином в развитии аллергического воспаления. Гетерозиготный СТ и гомозиготный ТТ-генотипы гена ИЛ-4 C589T характеризуются снижением уровня (дефицитом) ИЛ-4. Промоторный полиморфизм С-33Т и С-590Т гена ИЛ-4 ассоциирован с такими фенотипическими проявлениями, как повышение уровня сывороточного ИЛ-4 и общего IgE.

В настоящее время, кроме выявления основных генотипов, проводится поиск новых «кандидатов» в маркерные гены-мишени действия ФОВ. В опытах *in vitro* на культурах клеток нейробластомы SH-SY5Y показано, что ФОВ снижают экспрессию 5 генов (ARG1, NOSTRIN, PAPP, PLP1, TACR1), связанных метаболическими и другими процессами в нервной, эндотелиальной и прочих тканях [20, 37, 40, 43]. Под влиянием ФОВ наблюдается повышение экспрессии белка семафорина-3В, участвующего в росте аксонов [38]. Также обнаружены ранее неизвестные потенциальные белки-мишени ФОВ (более 10), что требует эпидемиологического подтверждения их роли для человека.

Заключение

Результаты изучения действия фосфорорганических отравляющих веществ на процессы естественной детоксикации при поступлении данных отравляющих веществ в организм человека и лабораторных животных свидетельствуют о протекторной роли механизмов управления барьерными образованиями, процессами биотрансформации, иммунной, антиоксидантной системами. Снижение активности ферментов биотрансформации, нарушение других защитных функций обусловлены как токсическими свойствами фосфорорганических отравляющих веществ, так и индивидуальной генетической восприимчивостью организма к их воздействию.

Для оценки влияния фосфорорганических отравляющих веществ на состояние здоро-

вья людей, подвергающихся их воздействию, наряду с использованием тривиальных критериев токсичности и нарушения детоксикации (снижение активности первичных и вторичных мишеней, изменение показателей антиоксидантной и иммунной защиты и др.), необходимо применение недавно обоснованных маркеров (аддукты альбумина с фосфорорганическими отравляющими веществами, цитокины, хемокин эотаксина, семафорин-3В и т. д.). Также важен поиск новых показателей, характеризующих индивидуальную предрасположенность (резистентность) к развитию токсических эффектов. В первую очередь, это неблагоприятные и протекторные генотипы, обуславливающие детоксикационную активность организма. Целесообразна разработка классификации, отражающей степень нарушения патогенетически значимых показателей защитных механизмов, с использованием методологии анализа риска (абсолютный, относительный риски, отношение шансов и т. д.).

Литература

1. Абдувахобов А.А., Михайлов С.С. Антиферментное действие и детоксикация фосфорорганических ингибиторов холинэстераз. Ташкент : Медицина, 1989. 184 с.
2. Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества. Изд. 2-е, перераб. и доп. М. : Воен. изд., 1990. 271 с.
3. Бодиенкова Г.М., Титова Ж.В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) // Биол. науки. 2015. № 1. С. 616–620.
4. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.
5. Гончаров Н.В., Белинская Д.А., Разыграев А.В., Уколов А.И. О ферментативной активности альбумина // Биоорганич. химия. 2015. Т. 41, № 2. С. 131–144.
6. Гончаров Н.В., Миндукшев И.В., Радилов А.С. [и др.]. Влияние малых доз VX на тромбоцитарное звено гемостаза крыс в хроническом эксперименте // Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности : материалы рос. науч. конф. СПб. : Воен.-мед. акад., 2001. С. 281–283.
7. Горшенин А.В., Терновой А.П., Устинович Л.П. Использование иммунологических показателей для ранней диагностики токсического действия химических соединений // Химическая безопасность России : медицинские и эколого-гигиенические аспекты : тез. докл. науч. конф. Волгоград, 2011. С. 86–89.
8. Дворчик Т.Я. Прогнозирование риска низкодозовых воздействий на персонал производств фосфорорганических веществ : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2006. 22 с.

9. Дубровский Я.А., Мурашко Е.А., Подольская Е.П. [и др.]. Оптимизация условий проведения металл-аффинной хроматографии для выделения фосфонилированных пептидов // Науч. приборостроение. 2013. Т. 23, № 3. С. 13–19.
10. Ефременко Е.Н., Варфоломеев С.Д. Ферменты деструкции фосфорорганических нейротоксинов // Успехи биол. химии. 2004. Т. 44. С. 307–340.
11. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. Саратов : СВИБХБ, 2007. 420 с.
12. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы // Вестн. РАМН. 2013. № 12. С. 83–88.
13. Колпакова Е.Ю. Клеточные реакции у лиц, перенесших острые отравления заринном и зоманом // Медико-гигиенические аспекты обеспечения работ с особо опасными химическими веществами : тр. науч.-практ. конф. СПб., 2002. С. 408.
14. Кондрашов В.А. Значение кожного пути поступления химических веществ в организм и профилактика перкутанных отравлений / под ред. В.Р. Рембовского. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2014. 288 с.
15. Курдюков И.Д., Шмурак В.И., Надев А.Д. [и др.]. Эстеразный статус организма при воздействии токсических веществ и фармпрепаратов // Токсикол. вестн. 2012. № 6. С. 6–13.
16. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб. : Фолиант, 2004. 720 с.
17. Лебедев В.В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств // Вестн. РАМН. 2004. № 2. С. 34–40.
18. Массон П., Рошу Д. Каталитические «биологические» против токсических эфиров, альтернативный подход для профилактики и лечения отравлений // Acta Naturae. 2009. Т. 1, № 1. С. 68–78.
19. Могиленкова Л.А., Криницын Н.В., Филиппова Ю.В., Киселев Д.Б. Оценка риска здоровью персонала химически опасных производств // Теоретич. и прикладная экология. 2011. № 4. С. 73–76.
20. Москалёв А.А. К вопросу о генетической обусловленности процессов старения // Успехи геронтологии. 2008. Т. 21, № 3. С. 463–469.
21. Нагорный С.В. Научно-практические исследования и работы с целью обеспечения санитарно-эпидемиологической безопасности объектов уничтожения химического оружия // Токсикология, гигиена, профпатология при работе с опасными химическими веществами : информ. сб. № 5. СПб., 2010. С. 9–30.
22. Пардо Пералес Г.Д., Войтович А.Н., Богданова М.А. [и др.]. Полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксоназы 1 у больных ишемической болезнью сердца разного пола и возраста // Артериальная гипертензия. 2009. № 1. С. 97–102.
23. Петленко С.В., Богданова Е.Г. Структурно-функциональное состояние клеточного иммунитета у персонала объектов хранения химического оружия // Токсикология, гигиена, профпатология при работе с опасными химическими веществами : информ. сб. № 5. СПб., 2010. С. 62–78.
24. Плотникова О.М., Лунева С.Н., Корепин А.М. [и др.]. Биологическая активность алкилфосфонов : влияние метилфосфоновой кислоты на гомеостаз, методы исследования. Курган : Изд-во Курган. гос. ун-та, 2011. 120 с.
25. Плотникова С.Д., Недоборский К.В. Определение принадлежности к группе риска на этапе отбора лиц для работы с фосфорорганическими отравляющими веществами // Medline.ru. 2011. Т. 11. С. 449–457.
26. Прокофьева Д.С., Криворотова Н.В., Гончаров Н.В. Обнаружение нового аддукта RVX с белками плазмы крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием в режиме высокого разрешения // Токсикол. вестн. 2014. № 2. С. 32–38.
27. Прохоренко О.А., Янно Л.В., Холодова Е.Д., Татаринова О.М. Оценка иммунного статуса у лиц, работавших на особо опасных химических производствах в непосредственном контакте с фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ) и компонентами ракетного топлива (КРТ) // Актуальные проблемы химической безопасности в Российской Федерации : сб. тр. всерос. науч.-практ. конф. СПб., 2007. С. 342–344.
28. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А., Олейникова Е.В. Анализ риска в системе мониторинга воздействия химического фактора. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2014. 304 с.
29. Рембовский В.Р., Радилов А.С., Нагорный С.В. [и др.] Медико-гигиеническое обеспечение объектов по уничтожению химического оружия на современном этапе // Токсикол. вестн. 2010. № 3. С. 26–30.
30. Рудакова Е.В. О-фосфорилированные этилтрифторлактаты и гексафторизопропанола как ингибиторы сериновых эстераз in vitro и in vivo : автореф. дис. ... канд. хим. наук. Черноголовка, 2014. 24 с.
31. Руководство по токсикологии боевых отравляющих веществ / под ред. С.Н. Голикова. М. : Медицина, 1972. 471 с.
32. Санитарно-эпидемиологическое обеспечение химической безопасности производственной и окружающей среды : руководство / под ред. М.Ф. Киселева, В.Р. Рембовского, В.В. Романова. М. : Комментарий, 2012. 476 с.
33. Филиппов В.Л., Филиппова Ю.В. Ранняя диагностика нервно-психических расстройств у работающих с отравляющими веществами (ОВ) и компонентами ракетных топлив – основа профилактики профзаболеваний // Медицинские последствия экстремальных воздействий на организм : материалы всерос. науч.-практ. конф. СПб., 2000. С. 305–306.
34. Экстремальная токсикология : учебник / под ред. Г.А. Софронова, М.В. Александрова. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2012. 256 с.
35. Янно Л.В., Прохоренко О.А., Холодова Е.Д., Татаринова О.М. Оценка состояния иммунной системы у лиц, работающих на объекте по уничтожению химического оружия «Марадыковский» // Токсикология, гигиена, профпатология при работе с опасными химическими веществами : информ. сб. № 4. СПб., 2010. С. 46–52.

36. Янно Л.В., Федорченко А.Н., Конева Т.А. Итоги многолетних исследований профессиональной патологии в условиях получения фосфорорганических отравляющих веществ // Медико-гигиенические аспекты обеспечения работ с особо опасными химическими веществами : тр. науч.-практ. конф. СПб., 2002. С. 392–398.
37. Bayes-Genis A., Conover C.A., Overgaard M.T. [et al.]. Pregnancy-associated Plasma Protein A as a Marker of Acute Coronary Syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1022–1029.
38. Chen H., He Z., Bagri A., Tessier-Lavigne M. Semaphorin-neuropilin interactions underlying sympathetic axon responses to class 3 semaphorins // *Neuron*. 1998. Vol. 21. P. 1283–1290.
39. Chen Q., Reis S., Kammerer C. [et al.]. Association between the severity of angiographic coronary artery disease and paraoxonase gene polymorphisms in the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 72, N 1. P. 13–22.
40. Damodaran T.V., Greenfield S.T., Patel A.G. [et al.]. Toxicogenomic studies of the rat brain at an early time point following acute sarin exposure // *Neurochem. Res.* 2006. Vol. 31, N 3. P. 367–381.
41. Duysen E.G., Li B., Xie W. [et al.]. Evidence for nonacetylcholinesterase targets of organophosphorus nerve agent : supersensitivity of acetylcholinesterase knockout mouse to VX lethality // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. Vol. 299, N 2. P. 528–535.
42. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents / Eds. Ramesh C. Gupta. San Diego : Academic Press Elsevier, 2009. 1147 p.
43. Icking A., Matt S., Opitz N. [et al.]. Nostrin functions as a homotrimeric adaptor protein facilitating internalization of eNOS // *J. Cell. Sci.* 2005. Vol. 118, N 1. P. 5059–5069.
44. Maxwell D.M., Lenz D.E., Groff W.A. [et al.]. The effects of blood flow and detoxification on in vivo cholinesterase inhibition by soman in rats // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1987. Vol. 88, N 1. P. 66–76.
45. Ray D.E. Organophosphorus esters: An evaluation of chronic neurotoxic effects. Leicester, 1998. 62 p.
46. Ray D.E., Richards P.G. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates // *Toxicol. Lett.* 2001. Vol. 120, N 1/3. P. 343–351.
47. Voetsch B., Benke K.S., Damasceno B.P. [et al.]. Paraoxonase 192 Gln->Arg polymorphism: an independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults // *Stroke*. 2002. Vol. 33, N 6. P. 1459–1464.
48. Wang M., Lang X., Zou L. [et al.]. Four genetic polymorphisms of paraoxonase gene and risk of coronary heart disease : a meta-analysis based on 88 case-control studies // *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 214, N 2. P. 377–385.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Поступила 07.04.2016

Для цитирования. Рембовский В.Р., Могилenkova Л.А. Генетико-биохимические показатели естественной детоксикации в оценке риска воздействия фосфорорганических отравляющих веществ // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2016. № 2. С. 90–103. DOI 10.25016/2541-7487-2016-0-2-93-103

Genetic and Biochemical Characteristics of Natural Detoxification in Risk Assessment of Organophosphorus Toxic Chemicals

Rembovskiy V.R., Mogilenkova L.A.

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical Biological Agency
(Kapitolovo Station, Build. 93, Kuz'molovsky, Vsevolozhsk District, Leningrad Region, 188663, Russia)

Vladimir Romanovich Rembovskiy – Dr. Med. Sci. Prof., Honored Scientist of the Russian Federation, State Prize Winner, Director of the Institute; e-mail: gpech@fmbamail.ru;

Lyubov Abramovna Mogilenkova – Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Research Management Department; e-mail: gpech@fmbamail.ru.

Abstract. Modern view of the role of the multilevel detoxification system (biotransformation enzymes, antioxidant and immune systems etc.) in health assessment of people working in contact with organophosphorus toxic chemicals (OPT) is presented. Genetic polymorphism is shown to adjust mechanisms protecting from disorders due to chemical exposure. Along with the known markers of acute exposure to OPT (acetyl and butyryl cholinesterases), health risk factors include the neurotoxic esterase, albumin adducts of OPTs, paraoxonase 1, cytokine profile, components of the antioxidant system, eotaxin chemokine, semaphorin 3B protein etc., i. e. parameters that relate to the status of protective systems of an organism.

Keywords: toxicology, risk, organophosphorus toxic chemical, detoxification, genetics, biochemistry, genetic biochemical parameter.

References

1. Abduvakhabov A.A., Mikhailov S.S. Antifermentnoe deistvie i detoksikatsiya fosfororganicheskikh ingibitorov kholinesteraz [Antienzyme Activity and Detoxification of Organophosphorus Acetylcholine Esterase Inhibitors]. Tashkent. 1989. 184 p. (In Russ.)
2. Aleksandrov V.N., Emel'yanov V.I. Otravlyayushchie veshchestva [Toxic Substances]. Moskva 1990. 271 p. (In Russ.)

3. Bodienkova G. M., Titova Zh. V. Rol' polimorfizma i ekspressii otdel'nykh genov tsitokinov v formirovaniy patologii [Role of Polymorphism and Expression of Selected Cytokine Genes in Pathogenesis]. *Biologicheskie nauki* [Biological Sciences]. 2015. N 1. Pp. 616–620. (In Russ.)
4. Geneticheskii pasport – osnova individual'noi i predikativnoi meditsiny [Genetic Passport – A Basis of Personal and Predictive Medicine]. Ed. V. S. Baranov. Sankt-Peterburg. 2009. 528 p. (In Russ.)
5. Goncharov N. V., Belinskaya D. A., Razygraev A. V., Ukolov A. I. O fermentativnoi aktivnosti al'bumina [On the Enzymatic Activity of Albumin]. *Bioorganicheskaya khimiya* [Bioorganic Chemistry]. 2015. Vol. 41, N 2. Pp. 131–144. (In Russ.)
6. Goncharov N. V., Mindukshev I. V., Radilov A. S. [et al.] Vliyaniye mal'nykh doz VKh na trombotsitarnoe zveno gemostaza kry's v khronicheskom eksperimente [Effect of Low-Dose Exposure to VX on the Thrombotic Hemostasis in Rats in a Chronic Experiment]. *Meditsinskie aspekty radiatsionnoi i khimicheskoi bezopasnosti* [Medical Aspects of Radiation and Chemical Safety]: Scientific. Conf. Proceedings. Sankt-Peterburg. 2001. Pp. 281–283. (In Russ.)
7. Gorshenin A. V., Ternovoi A. P., Ustinovich L. P. Ispol'zovanie immunologicheskikh pokazatelei dlya rannei diagnostiki toksicheskogo deistviya khimicheskikh soedinenii [Use of Immunological Parameters in Early Diagnosis of Chemical Intoxication]. *Khimicheskaya bezopasnost' Rossii: meditsinskie i ekologo-gigienicheskie aspekty* [Chemical Safety in Russia: Medical and Environmental Hygienic Aspects]: Scientific. Conf. Proceedings. Volgograd. 2011. Pp. 86–89. (In Russ.)
8. Dvorchik T. Ya. Prognozirovaniye riska nizkodozovykh vozdeistviy na personal proizvodstv fosfororganicheskikh veshchestv [Prediction of Risk of Low-Dose Exposures of the Personnel of Production Facilities for Organophosphorus Compounds]: Abstract dissertation PhD Med. Sci. Volgograd. 2006. 22 p. (In Russ.)
9. Dubrovskii Ya. A., Murashko E. A., Podol'skaya E. P. [et al.]. Optimizatsiya uslovii provedeniya metall-affinnoi khromatografii dlya vydeleniya fosfonilirovannykh peptidov [Optimization of Conditions of Metal Affine Chromatography for Isolation of Phosphorylated Peptides]. *Nauchnoe priborostroenie* [Scientific Instrument Making]. 2013. Vol. 23, N 3. Pp. 13–19. (In Russ.)
10. Efremenko E. N., Varfolomeev S. D. Fermenty destruktivnykh fosfororganicheskikh neirotoksinov [Enzymes Destroying Organophosphorus Nerve Agents]. *Uspekhi biologicheskoi khimii* [Advances in Biological Chemistry]. 2004. T. 44. Pp. 307–340. (In Russ.)
11. Zabrodskii P. F., Mandych V. G. Immunotoksikologiya ksenobiotikov [Immune Toxicology of Xenobiotics]. Saratov. 2007. 420 p. (In Russ.)
12. Kolesnikova L. I., Bairova T. A., Pervushina O. A. Geny fermentov antioksidantnoi sistemy [Genes of Antioxidant Enzymes]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of Russian Military Medical Academy]. 2013. N 12. Pp. 83–88. (In Russ.)
13. Kolpakova E. Yu. Kletochnye reaktsii u lits, perenesshikh ostrye otravleniya zarinom i zomanom [Cell Response in People After Acute Intoxication with Sarin and Soman]. *Mediko-gigienicheskie aspekty obespecheniya rabot s opasnymi khimicheskimi veshchestvami* [Medical Hygienic Aspects of the Provision of Safe Working with Highly Toxic Chemical Substances]: Scientific. Conf. Proceedings. Sankt-Peterburg. 2002. P. 408. (In Russ.)
14. Kondrashov V. A. Znachenie kozhnogo puti postupleniya khimicheskikh veshchestv v organizm i profilaktika perkutannykh otravlenii [Significance of Dermal Exposure to Chemical Substances and Prevention of Percutaneous Intoxications]. Ed. V. R. Rembovskii. Sankt-Peterburg. 2014. 288 p. (In Russ.)
15. Kurdyukov I. D., Shmurak V. I., Nadev A. D. [et al.]. Esteraznyi status: organizma pri vozdeistvii toksicheskikh veshchestv i farmpreparatov [Esterase Status of an Organism on Exposure to Toxic Chemicals and Pharmaceuticals]. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicology Bulletin]. 2012. N 6. Pp. 6–13. (In Russ.)
16. Kutsenko S. A. Osnovy toksikologii [Fundamentals of Toxicology]. Sankt-Peterburg. 2004. 720 p. (In Russ.)
17. Lebedev V. V. Superoksidnaya teoriya patogeneza i terapii immunnykh rasstroistv [Superoxide Theory of Pathogenesis and Therapy of Immune Disorders]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk* [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2004. N 2. Pp. 34–40. (In Russ.)
18. Masson P., Roshu D. Kataliticheskie «biolovushki» protiv toksicheskikh efirov, al'ternativnyi podkhod dlya profilaktiki i lecheniya otravlenii [Catalytic Bioscavengers Against Toxic Esters, an Alternative Approach for Prophylaxis and Treatments of Poisonings]. *Acta Naturae*. 2009. Vol. 1, N 1. Pp. 68–78. (In Russ.)
19. Mogilenkova L. A., Krinitsyn N. V., Filippova Yu. V., Kiselev D. B. Otsenka riska zdorov'yu personala khimicheskikh opasnykh proizvodstv [Assessment of Health Risks to the Personnel of Chemically Hazardous Enterprises]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya* [Theoretical and Applied Ecology]. 2011. N 4. Pp. 73–76. (In Russ.)
20. Moskalev A. A. K voprosu o geneticheskoi obuslovlennosti protsessov starenia [Theoretical and Applied Ecology]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology]. 2008. Vol. 21, N 3. Pp. 463–469. (In Russ.)
21. Nagornyi S. V. Nauchno-prakticheskie issledovaniya i raboty s tsel'yu obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskoi bezopasnosti ob'ektov unichtozheniya khimicheskogo oruzhiya [Scientific and Practical Research and Activity in the Provision of Epidemiological Safety of Chemical Weapons Destruction Facilities]. *Toksikologiya, gigiena, profpatologiya pri rabote s opasnymi khimicheskimi veshchestvami* [Toxicology, Hygiene and Occupational Pathology of Operation with Hazardous Chemical Substances]: Information Collection N 5. Sankt-Peterburg. 2010. Pp. 9–30. (In Russ.)
22. Pardo Perales G. D., Voitovich A. N., Bogdanova M. A. [et al.]. Polimorfizm L55M i Q192R v gene paraoksonazy 1 u bol'nykh ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa raznogo pola i vozrasta [L55M and Q192R polymorphism in the paraoxonase 1 gene in patients of different sex and age with coronary artery disease]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial Hypertension]. 2009. N 1. Pp. 97–102. (In Russ.)
23. Petlenko S. V., Bogdanova E. G. Strukturno-funktsional'noe sostoyaniye kletochnogo immuniteta u personala ob'ektov khraneniya khimicheskogo oruzhiya [Structural and Functional Status of Cell Immunity in the Personnel of Chemical Weapons Storage Facilities]. *Toksikologiya, gigiena, profpatologiya pri rabote s opasnymi khimicheskimi veshchestvami* [Toxicology, Hygiene and Occupational Pathology of Operation with Hazardous Chemical Substances]: Information Collection N 5. Sankt-Peterburg. 2010. Pp. 62–78. (In Russ.)
24. Plotnikova O. M., Luneva S. N., Korepin A. M. [et al.]. Biologicheskaya aktivnost' alkilfosfonatov: vliyaniye metilfosfonovoi kisloty na gomeostaz, metody issledovaniya [Biological Activity of Alkyl phosphonates: Effect of Methylphosphonic Acid on Hemostasis. Methods of Study]. Kurgan. 2011. 120 p. (In Russ.)
25. Plotnikova S. D., Nedoborskii K. V. Opredeleniye prinadlezhnosti k gruppe riska na etape otbora lits dlya raboty s fosfororganicheskimi otravlyayushchimi veshchestvami [Assignment to Risk Groups at the Stage of Selection of People for Work with Organophosphorus Toxic Chemicals]. *Medline.ru*. 2011. Vol. 11. Pp. 449–457. (In Russ.)
26. Prokof'eva D. S., Krivorotova N. V., Goncharov N. V. Obnaruzheniye novogo addukta RVX s belkami plazmy krovi metodom vysokoeffektivnoi zhidkostnoi khromatografii s tandemnym mass-selektivnym detektirovaniem v rezhime vysokogo razresheniya [Detection of a New RVX Adduct with Blood Plasma Proteins by High-Performance Liquid Chromatography with

High-Resolution Tandem Mass Spectral Detection]. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological review]. 2014. N2. Pp. 32–38. (In Russ.)

27. Prokhorenko O. A., Yanno L. V., Kholodova E. D., Tatarinova O. M. Otsenka immunnogo statusa u lits, rabotavshikh na osobo opasnykh khimicheskikh proizvodstvakh v neposredstvennom kontakte s fosfororganicheskimi otravlyayushchimi veshchestvami (FOV) i komponentami raketnogo topliva (KRT) [Assessment of the Immune Status of People Worked at Highly Hazardous Chemical Facilities in Direct Contact with Organophosphorus Toxic Chemicals and Propellant Components]. *Aktual'nye problemy khimicheskoi bezopasnosti v Rossiiskoi Federatsii* [Actual Problems of Chemical Safety in the Russian Federation]: Scientific. Conf. Proceedings. Sankt-Peterburg. 2007. Pp. 342–344. (In Russ.)

28. Rembovskii V. R., Mogilenkova L. A., Oleinikova E. V. Analiz riska v sisteme monitoringa vozdeistviya khimicheskogo faktora [Risk Analysis in the System of Chemical Hazard Monitoring]. Sankt-Peterburg. 2014. 304 p. (In Russ.)

29. Rembovskii V. R., Radilov A. S., Nagornyi S. V. [et al.] Mediko-gigienicheskoe obespechenie ob'ektov po unichtozheniyu khimicheskogo oruzhiya na sovremennom etape [Medical and Hygienic Support of Chemical Weapons Destruction Facilities at the Present Stage]. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological review]. 2010. N3. Pp. 26–30. (In Russ.)

30. Rudakova E. V. O-fosforilirovannye etiltriflorlaktaty i geksafторizopropanoly kak inhibitory serinovyykh esteraz in vitro i in vivo [O-Phosphorylated Ethyl Trifluorolactates and Hexafluoroisopropanols as Serine Esterase Inhibitors in vitro and in vivo]: Abstract dissertation PhD Chemistry. Chernogolovka. 2014. 24 p. (In Russ.)

31. Rukovodstvo po toksikologii boevykh otravlyayushchikh veshchestv [Guidance on the Toxicology of Chemical Warfare Agents]. Ed. S. N. Golikov. Moskva. 1972. 471 p. (In Russ.)

32. Sanitarno-epidemiologicheskoe obespechenie khimicheskoi bezopasnosti proizvodstvennoi i okruzhayushchei sredy [Sanitary Epidemiological Support for Chemical Safety of Working Place and the Environment]. Eds.: M. F. Kiselev, V. R. Rembovskii, V. V. Romanov. Moskva. 2012. 476 p. (In Russ.)

33. Filippov V. L., Filippova Yu. V. Rannaya diagnostika nervno-psikhicheskikh rasstroistv u rabotayushchikh s otravlyayushchimi veshchestvami (OV) i komponentami raketnykh topliv – osnova profilaktiki profzabolevaniy [Early Diagnosis of Nervous and Mental Disorders in People working with Toxic Chemicals and Propellant Components]. *Meditsinskie posledstviya ekstremal'nykh vozdeistviy na organizm* [Medical Consequences of Extreme Exposures of the Human Body]: Scientific. Conf. Proceedings. Sankt-Peterburg. 2000. Pp. 305–306. (In Russ.)

34. Ekstremal'naya toksikologiya [Extreme Toxicology]. Eds.: G. A. Sofronov, M. V. Aleksandrov. Sankt-Peterburg. 2012. 256 p. (In Russ.)

35. Yanno L. V., Prokhorenko O. A., Kholodova E. D., Tatarinova O. M. Otsenka sostoyaniya immunnnoi sistemy u lits, rabotayushchikh na ob'ekte po unichtozheniyu khimicheskogo oruzhiya «Maradykovskii» [Assessment of the Immune Status of the Personnel of the Maradykovsky Chemical Weapons Destruction Facility]. *Toksikologiya, gigiena, profpatologiya pri rabote s opasnymi khimicheskimi veshchestvami* [Toxicology, Hygiene and Occupational Pathology of Operation with Hazardous Chemical Substances]: Information Collection N4. Sankt-Peterburg. 2010. Pp. 46–52. (In Russ.)

36. Yanno L. V., Fedorchenko A. N., Koneva T. A. Itogi mnoogoletnikh issledovaniy professional'noi patologii v usloviyakh polucheniya fosfororganicheskikh otravlyayushchikh veshchestv [Final Results of Research into the Occupational Health of Workers Employed at the Production of Organophosphorus Warfare Agents]. *Mediko-gigienicheskie aspekty obespecheniya rabot s opasnymi khimicheskimi veshchestvami* [Medical Hygienic Aspects of the Provision of Safe Working with Highly Toxic Chemical Substances]: Scientific. Conf. Proceedings. Sankt-Peterburg. 2002. Pp. 392–398. (In Russ.)

37. Bayes-Genis A., Conover C. A., Overgaard M. T. [et al.]. Pregnancy-associated Plasma Protein A as a Marker of Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. Pp. 1022–1029.

38. Chen H., He Z., Bagri A., Tessier-Lavigne M. Semaphorin-neuropilin interactions underlying sympathetic axon responses to class 3 semaphorins. *Neuron*. 1998. Vol. 21. Pp. 1283–1290.

39. Chen Q., Reis S., Kammerer C. [et al.]. Association between the severity of angiographic coronary artery disease and paraoxonase gene polymorphisms in the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Am J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 72, N 1. Pp. 13–22.

40. Damodaran T. V., Greenfield S. T., Patel A. G. [et al.]. Toxicogenomic studies of the rat brain at an early time point following acute sarin exposure. *Neurochem. Res.* 2006. Vol. 31, N3. P. 367–381.

41. Duysen E. G., Li B., Xie W. [et al.]. Evidence for nonacetylcholinesterase targets of organophosphorus nerve agent: supersensitivity of acetylcholinesterase knockout mouse to VX lethality. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. Vol. 299, N2. Pp. 528–535.

42. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. Eds.: Ramesh C. Gupta. San Diego: Academic Press Elsevier. 2009. 1147 p.

43. Icking A., Matt S., Opitz N. [et al.]. Nostrin functions as a homotrimeric adaptor protein facilitating internalization of eNOS. *J. Cell. Sci.* 2005. Vol. 118, N1. Pp. 5059–5069.

44. Maxwell D. M., Lenz D. E., Groff W. A. [et al.]. The effects of blood flow and detoxification on in vivo cholinesterase inhibition by soman in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1987. Vol. 88, N 1. Pp. 66–76.

45. Ray D. E. Organophosphorus esters: An evaluation of chronic neurotoxic effects. Leicester. 1998. 62 p.

46. Ray D. E., Richards P. G. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxicol. Lett.* 2001. Vol. 120, N 1/3. Pp. 343–351.

47. Voetsch B., Benke K. S., Damasceno B. P. [et al.]. Paraoxonase 192 Gln->Arg polymorphism: an independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults. *Stroke*. 2002. Vol. 33, N6. Pp. 1459–1464.

48. Wang M., Lang X., Zou L. [et al.]. Four genetic polymorphisms of paraoxonase gene and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 88 case-control studies. *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 214, N2. Pp. 377–385.

Received 07.04.2016

For citing. Rembovskiy V. R., Mogilenkova L. A. Genetiko-biokhimicheskie pokazateli estestvennoi detoksikatsii v otsenke riska vozdeistviya fosfororganicheskikh otravlyayushchikh veshchestv. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2016. N 2. Pp. 90–103. (In Russ.)

Rembovskiy V. R., Mogilenkova L. A. Genetic and biochemical characteristics of natural detoxification in risk assessment of organophosphorus toxic chemicals. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2016. N 2. Pp. 90–103. DOI 10.25016/2541-7487-2016-0-2-93-103