

ЗАВИСИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ IgA И IgE В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ГЛУТАТИОН-S- ТРАНСФЕРАЗЫ-P1 У МЕТАЛЛУРГОВ С ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЕЙ

Мальцева Н.В., Лыкова О.Ф., Мельниченко М.А.,
Архипова С.В., Онищенко А.Л.

ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей (ГОУ ДПО НГИУВ
Росздрава), г. Новокузнецк

Резюме. Исследовали связь полиморфизмов I105V и A114V гена глутатион-S-трансферазы-P1 с содержанием иммуноглобулина E и секреторного иммуноглобулина A в слезной жидкости у металлургов с заболеваниями глаз и у практически здоровых металлургов в сравнении со здоровыми административными служащими. В работе применялись иммуноферментный анализ и аллель-специфическая полимеразная цепная реакция. Обнаружено, что у рабочих с дистрофическими поражениями конъюнктивы (пингвекула/птеригиум) и здоровых рабочих уровень иммуноглобулина E в слезной жидкости повышен по сравнению с контролем. Это повышение сопряжено с размером пингвекулы/птеригиума и длительностью производственного стажа. Содержание секреторного иммуноглобулина A в слезной жидкости у рабочих этих групп снижено по сравнению с контролем. Количество иммуноглобулинов обоих классов в слезе зависит от полиморфизмов I105V и A114V гена глутатион-S-трансферазы-P1. Полиморфизм I105V связан с пониженной концентрацией иммуноглобулина E в слезной жидкости у металлургов с дистрофическими поражениями конъюнктивы и здоровых металлургов. Полиморфизм A114V связан с пониженным количеством иммуноглобулина E в слезе металлургов с дистрофическими поражениями конъюнктивы, а также с пониженным содержанием секреторного иммуноглобулина A у здоровых рабочих и административных служащих. Следовательно, полиморфные локусы I105V и A114V гена глутатион-S-трансферазы-P1 могут участвовать в регуляции биосинтеза иммуноглобулинов обоих исследуемых классов.

Ключевые слова: иммуноглобулин E, иммуноглобулин A, глутатион-S-трансфераза-P1, полиморфизм гена, офтальмопатология.

Mal'tseva N.V., Lykova O.F., Mel'nichenko M.A., Arkhipova S.V., Onishchenko A.L.

THE DEPENDENCE OF IMMUNOGLOBULIN IgA AND IgE TEAR LEVELS FROM GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE P1 GENE POLYMORPHISMS IN STEELWORKERS WITH OPHTHALMOPATHY

Адрес для переписки:

Мальцева Нина Васильевна,
Новокузнецкий государственный институт усо-
вершенствования врачей
654005, г. Новокузнецк Кемеровской области,
пр. Строителей, 5.
Тел.: (3843) 45-56-41.
Факс: (3843) 45-42-19.
E-mail: ninamaltseva@nm.ru

Abstract. Associations between I105V and A114V gene polymorphisms of glutathione-S-transferase P1 and levels of IgE and secretory IgA in tear fluid were studied in steelworkers with or without ocular diseases, as compared with healthy office employees. Genotyping was performed by means of allele-specific polymerase chain reaction, whereas ELISA technique

was used for immune testing. We have found that IgE levels in tear fluid was increased in steelworkers with dystrophic eye diseases, pinguecula/pterygium, and healthy steelworkers, in comparison with control group. This increase correlates with pinguecula/pterygium size and with their industrial employment terms. Secretory IgA levels in tears were decreased in these groups of workers, as compared with controls. Concentrations of both immunoglobulins in tear samples depended on I105V and A114V glutathione-S-transferase P1 gene polymorphisms. I105V polymorphism correlated with lower concentrations of tear IgE in steelworkers with ocular dystrophic diseases and healthy metallurgists. A114V polymorphism is connected with decreased quantities of tear IgE in steelworkers with ocular dystrophic diseases, as well as with the lower amounts of secretory IgA in healthy workers and administrative staff. Hence, polymorphic loci I105V and A114V of glutathione-S-transferase P1 gene may exert a modulatory effect upon biosynthesis of both Ig types. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 6, pp 609-616)

Keywords: IgE, IgA, glutathione-S-transferase P1, gene polymorphism, ophthalmic disorders.

Введение

Известно, что целостность глазной поверхности зависит от взаимодействия различных защитных механизмов, как анатомических и механических (интактный эпителий конъюнктивы, роговой оболочки и век), так и иммунных, к которым относятся различные факторы естественно-го и адаптивного иммунитета, обнаруживаемые, в частности, в слезной жидкости. Слеза не только смывает с поверхности глаза микробы и частицы пыли, но и содержит локально секретируемые антитела класса А, лизоцим, лактоферрин и комплемент, а также лейкоцитарные клетки, в том числе Т- и В-лимфоциты, осуществляющие местные иммунные реакции. Иммунодефицит Т- и В-звеньев иммунной системы ведет к увеличению частоты инфицирования век и конъюнктивы и развитию автохтонного воспаления [6]. Конъюнктивит может возникнуть и в результате реакции гиперчувствительности I типа (аллергический конъюнктивит), при которой повышается уровень IgE в сыворотке крови и слезной жидкости и происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов. Регуляторами формирования аллергического воспаления, например, в ткани легких при астме, являются генетические варианты I105 and V105 глутатион-S-трансферазы P1 класса (GSTP1) [7]. GSTP1 – это ферменты 2 фазы процесса детоксикации ксенобиотиков, которые, метаболизируя реактивные соединения кислорода и продукты биоактивации (окисления) эндо- и ксенобиотиков, осуществляют защиту клеток от окислительного стресса и воспаления. Эти ферменты экспрессируются в различных структурах глаза [3,5,8] и участвуют в формировании чувствительности его клеток к токсическим соединениям. Следовательно, генетически обусловленные патологические варианты этих ферментов со сниженной метаболической активностью в отношении тех или других вредных для организма субстратов могут вести к развитию

офтальмопатологии. Особенно важно оценивать генетические риски для глазных болезней в условиях интенсивной антропогенной нагрузки, когда глаз претерпевает воздействие множества вредных факторов того или иного производства. В металлургической промышленности к ним относятся инфракрасная и ультрафиолетовая радиация, способная вызвать термические ожоги сетчатки, повреждение хрусталика и воспаление конъюнктивы и роговицы, а также пылевые аэрозоли (аэрозоли преимущественно фиброгенного действия, аэрозоли ПФД), в которые наряду с пылью входят химические вещества, приводящие к раздражению и эрозиям тканей глаза [1].

В связи с изложенным **целью настоящей работы** явилось определение содержания иммуноглобулинов классов Е и А в слезной жидкости у работников металлургического предприятия с офтальмопатологией различного генеза и его связи с генетическими полиморфизмами глутатион-S-трансферазы-P1, изолейцин (I)/105валин (V) и аланин (A)/114валин(V).

Материалы и методы

В настоящей работе было обследовано 75 работников Новокузнецкого металлургического комбината (НКМК), в том числе 63 рабочих металлургических профессий, работавших в цехах сортового проката, листового проката, электросталеплавильном, рельсобалочном и коксохимического производства.

Вредные и опасные факторы производственной среды были установлены в ходе аттестации рабочих мест. На рабочих местах в этих цехах ими являются повышенная запыленность, аэрозоли ПФД, оксиды углерода и кремния, шум, недостаточное освещение, локальная и общая вибрация, перепады температуры, нагревающий микроклимат, ионизирующее и неионизирующее излучения, т.е. классы вредности рабочих мест составили 3,2-3,4. Различие между классами вредности

заклучалось в увеличении интенсивности воздействия факторов производственной среды.

Среди обследуемых рабочих было 19 человек с воспалительными заболеваниями переднего отрезка глаз (блефариты/конъюнктивиты/блефароконъюнктивиты), в том числе неаллергической природы (14 человек, группа 1) и аллергическими (5 человек, группа 2). У 23 человек (группа 3) были выявлены дистрофические поражения конъюнктивы – пингвекула (у 20 человек) и птеригиум (у 3 человек). В группу 4 вошли практически здоровые рабочие – 21 человек. В качестве контрольной группы было обследовано 12 практически здоровых административных и инженерно-технических работников, не имеющих профессиональной вредности (группа 5).

Офтальмологическое обследование включало визометрию, определение рефракции субъективным и объективным методами, определение цветового зрения, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, проведение диагностических проб Ширмера и Норна.

У обследуемых лиц проводили забор образцов слезной жидкости из обоих глаз (два образца). Для этого, стандартную полоску фильтровальной бумаги фирмы «Фармация» (Швеция) помещали в нижний свод конъюнктивы без предварительной анестезии. Время экспозиции полоски было индивидуальным – до полного ее смачивания (20 мкл жидкости). После этого полоски помещали в сухие пластиковые пробирки и замораживали при -20°C . Для экстракции слезной жидкости после размораживания в пробирку добавляли физиологический раствор в соответствующем объеме.

В соответствии с целью настоящего исследования в 140 образцах слезной жидкости была определена концентрация иммуноглобулина E (IgE) и в 141 образце – концентрация секреторного иммуноглобулина A (sIgA) иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов IgE общий – ИФА-БЕСТ и IgA секреторный – ИФА-БЕСТ, соответственно («Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Для проведения молекулярно-генетических исследований у работников брали соскобы буккального эпителия с помощью ложек Фолькмана. Выделение ДНК и проведение аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили, как описано ранее [2]. Геномную ДНК выделяли из полученных соскобов, используя коммерческий реагент для выделения ДНК из биологических проб «ДНК-экспресс» (НПФ «Литех», Москва, www.lytech.ru). Полиморфизмы гена глутатион-S-трансферазы-P1, I105V и A114V, определяли с использованием соответ-

ствующих коммерческих комплектов реагентов для выявления мутаций (полиморфизмов) в геноме человека – «SNP-экспресс» (НПФ Литех, Москва). Амплификацию проводили в автоматическом термоциклере Терцик («ДНК-Технология», Москва). Программа амплификации, соответственно инструкции, включала следующий температурный режим – 1 цикл при 93°C в течение 1 мин, 35 циклов с этапами денатурации ДНК в течение 10 с при 93°C , отжига праймеров в течение 10 с при 64°C и синтеза цепей в течение 20 с при 72°C , и 1 цикла при 72°C в течение 1 мин. Анализ ПЦР-продуктов проводили после их электрофоретического разделения в 100 мл 3%-агарозного геля на 50x TAE-буфере, в который до застывания вносили 10 мкл 1% раствора бромистого этидия.

Забор биологического материала и молекулярно-генетические исследования осуществляли на основании информированного согласия обследуемых лиц.

Статистический анализ. Математическую обработку результатов исследований проводили с помощью статистических программ InStatII (Sigma, США), Microsoft Excel. Стандартная обработка включала подсчет медиан, средних арифметических величин и стандартных ошибок среднего (SEM, standard error of mean). Значимость различий показателей в группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, r_M , или более чувствительных параметрических критериев – t-критерия Стьюдента, r_C (при равенстве среднеквадратичных отклонений сравниваемых выборок) или альтернативного t-критерия, r_A (при неравенстве среднеквадратичных отклонений сравниваемых выборок). Параметрические критерии применялись при условии соответствия выборок нормальному распределению. Критерием нормальности являлось отсутствие различий между средним арифметическим значением и медианой. Корреляционный анализ проводили посредством вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

Содержание IgE и IgA в слезной жидкости обследуемых работников

Нами установлено, что IgE присутствует в слезной жидкости как у лиц с офтальмопатологией воспалительного и дистрофического генеза, так и у практически здоровых работников металлургических профессий и административных служащих (табл. 1). Интервал индивидуальных показателей иммуноглобулина этого класса был

наиболее широким в группе лиц с аллергическим воспалением век и/или конъюнктивы (группа 2) и в группе 3 – с дистрофическими поражениями конъюнктивы. В остальных группах разброс индивидуальных показателей IgE был меньше. Средний показатель концентрации IgE в слезной жидкости был максимальным в группе лиц с аллергическим воспалением век и/или конъюнктивы, что характерно для развития атопического воспаления и подтверждает правильность выставленного диагноза. Он превышал соответствующий показатель у лиц с воспалением век и конъюнктивы неаллергического характера в 7 раз, а также был больше, чем у лиц с дистрофическими поражениями конъюнктивы (в 2 раза), у здоровых металлургов (группа 4) и у здоровых административных служащих (группа 5) – в 5 и 6 раз соответственно.

В группе 3 среднее содержание иммуноглобулина Е в слезной жидкости было также повышенным по сравнению с группами 4 и 5 (табл. 1). Нами обнаружена положительная корреляционная связь концентрации этого иммуноглобулина в слезной жидкости у лиц из группы 3 с их общим рабочим стажем ($r = 0,47$, $p = 0,004$) и стажем на данном рабочем месте ($r = 0,43$, $p = 0,01$). Она может свидетельствовать о вовлечении в патогенез дистрофических заболеваний механизмов иммунного ответа на окружающие производственные факторы с антигенными свойствами. Предположение согласуется с данными литерату-

ры. В ткани птеригиума обнаружены иммуноглобулины различных классов (Е, G и А) и клетки, их синтезирующие, в большем количестве, чем в образцах нормальной конъюнктивы [9]. А присутствие здесь тучных клеток [10] может прямо указывать на развитие атопии.

Концентрация секреторного IgA, как и IgE, существенно варьировала у всех обследованных лиц (табл. 1). Как видно из представленных данных, наиболее высокая концентрация sIgA определялась у лиц из контрольной группы 5. Сравнительный анализ показал, что в среднем в группах 3 и 4 содержание sIgA достоверно меньше, чем в контроле – в 1,3-1,4 раза.

Связь между полиморфными локусами I105V и A114V гена глутатион-S-трансферазы-P1 и содержанием иммуноглобулина Е и секреторного иммуноглобулина А в слезной жидкости обследуемых работников

Представленные в таблице 2 результаты показывают, что содержание IgE в слезной жидкости обследованных лиц из группы 4, т.е. практически здоровых рабочих, зависит от генотипа I105V GSTP1. У носителей дикого варианта I105I количество этого иммуноглобулина превышало в 1,5 раза таковое у носителей гомо- и гетерозиготного мутантных генотипов (V105V и I105V). Сходные результаты получены в группе 3. У обследованных работников с дистрофическими поражениями конъюнктивы с генотипами I105I и A114A содержание IgE в слезной жидкости в среднем

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ Е И А КЛАССОВ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ РАБОТНИКОВ (M±m) (Me)

Группы	1	2	3	4	5
Показатель	IgE (Ед/л)				
n	24	10	44	42	20
M±m	2,17±0,43	15,02±4,64 $p_{M1} = 0,0001$ $p_{M3} = 0,021$ $p_{M4} < 0,0001$ $p_{M5} = 0,0005$	6,83±1,18 $p_{M1} = 0,0041$ $p_{M4} = 0,0148$ $p_{M5} = 0,040$	2,80±0,34	2,43±0,32
Me	1,775	11,625	3,0	2,225	2,225
Минимум-максимум	0,45-10,4	2,65-48,63	0,45-28,6	1,22-10,4	0,45-5,85
Показатель	Секреторный IgA (мг/л)				
n	24	7	46	42	22
M±m	598,68±73,86	682,11±201,86	554,78±36,84 $p_{A5} = 0,0336$	588,7±46,22 $p_{A5} = 0,0771$	778,31±92,82
Me	559,0	386,6	588,20	540,80	661,6
Минимум-максимум	159,2-1626,8	315,6-1716,4	86,8-1168,8	47,6-1144,4	327,2-1784,8

Примечание. n – количество образцов слезной жидкости, p_M – критерий Манна-Уитни, p_A – альтернативный t-критерий, цифра рядом с p указывает на номер сравниваемой группы.

было больше в 2 раза, чем у носителей мутантных генотипов. Следовательно, носительство мутантных аллелей 105V и 114V гена GSTP1 может быть сопряжено с низкими индивидуальными показателями содержания IgE в слезной жидкости. Это было подтверждено корреляционным анализом, который выявил значительную отрицательную связь концентрации IgE в образцах слезной жидкости лиц из группы 3 с носительством исследуемых аллелей 105V ($r = -0,41$, $p = 0,04$) и 114V ($r = -0,46$, $p = 0,003$). Наоборот, концентрация этого иммуноглобулина положительно коррелировала с частотой встречаемости диких вариантов генотипов I105I и A114A ($r = 0,41$, $p = 0,0092$ и $r = 0,33$, $p = 0,041$, соответственно). Максимальное количество иммуноглобулина E в слезной жидкости обоих глаз (29,58 Ед/л и 48,63 Ед/л), среди всех обследованных нами групп, было обнаружено у работника с аллергическим блефаритом, носителя диких генотипов I105I и A114A.

Кроме того, нами показано, что 5 из 7 (71%) обследованных работников из группы 3 с показателем концентрации IgE, превышающей максимальный индивидуальный показатель для контрольной группы (6 Ед/л), являются носителями дикого генотипа I105I, а 6 из 7 (85%) лиц – носителями дикого генотипа A114A. В группе 4 такие показатели концентрации IgE (> 6 Ед/л) были выявлены у 3-х человек из 42 обследованных, и все три человека были носителями дикого генотипа I105I, а 2 из них – A114A. Приведенные данные в совокупности являются доказательством положительной связи генотипов I105I и A114A GSTP1 с концентрацией IgE в слезной жидкости. Их носительство может обуславливать повышенный биосинтез IgE по сравнению с индивидами-носителями мутантных аллелей 105V и 114V.

Сходная связь исследуемых генотипов с содержанием sIgA в слезной жидкости была обнаружена в группах 4 и 5 (табл. 2). Она выражалась

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА E И СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА A В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ОБСЛЕДУЕМЫХ РАБОТНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМОВ I105V И A114V ГЕНА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ-Р1

Группа \ Показатель	IgE (Ед/л)		sIgA (мг/л)	
	I105V (мутантный)		A114V (мутантный)	
1	3,1±0,87 (10)	686,98±101,89 (13)	3±1,13 (8)	651,53±109,51 (12)
2	10,94±2,69 (6)	845,96±248,52 (5)	9,0±2,34 (8)	759,67±220,42 (6)
3	4,05±1,01 (22)	622,55±48,77 (24)	2,79±0,78 (12)	597,31±83,03 (12)
4	2,03±0,16 (14)	587,8±85,72 (14)	2,57±0,66 (12)	461,2±65,16 (12)
5	2,08±0,34 (6)	698,15±122,5 (8)	35,4 (2)	368,8±29,4 (2)
Группа \ Показатель	I105I (дикий)		A114A (дикий)	
1	1,72±0,34 (12)	527±108,18 (10)	1,99±0,3 (14)	580,22±104,67 (11)
2	21,14±11,08 (4)	274±58,4 (2)	39,1±9,53 (2)	215,6 (1)
3	8,59±2,01 (18) $p_M = 0,035$	491,24±62,52 (18)	7,51±1,48 (28) $p_M = 0,045$	553,85±44,98 (30)
4	3,34±0,52 (26) $p_A = 0,0226$	602,72±58,67 (26)	3,01±0,42 (28)	655,9±59,74 (20) $p_C = 0,0433$
5	2,76±0,48 (12)	721,33±122,06 (12)	2,57 ±0,39 (16)	750,76±91,08 (18) $p_A = 0,0009$

Примечание. В скобках – количество образцов слезной жидкости, p_M – критерий Манна–Уитни, p_C – t-критерий Стьюдента, p_A – альтернативный t-критерий. Показатели p указывают на достоверность различий результатов, полученных у работников данной группы с диким и мутантным генотипами.

в увеличенном содержании этого иммуноглобулина в слезной жидкости у носителей дикого генотипа A114A, по сравнению с носителями мутантного генотипа A114V, и в данном случае дикий вариант может являться защитным фактором при воздействии на ткани глаза каких-либо антигенов.

Содержание IgE и секреторного IgA в слезной жидкости обследуемых работников с пингвекулой/птеригиумом различного размера

Выявленное нами повышенное количество IgE в слезной жидкости работников с дистрофическими заболеваниями конъюнктивы, по сравнению с контролем (табл. 1), явилось предпосылкой для сравнительного анализа содержания IgE в слезной жидкости обследуемых лиц с пингвекулой/птеригиумом различного размера. Результаты, представленные в таблице 3, показывают, что концентрация IgE в слезе зависит от размера пингвекулы/птеригиума. Она минимальна при небольших (< 2 мм) конъюнктивальных поражениях. При пингвекуле/птеригиуме больше 2 мм концентрация IgE в среднем повышена почти в 3 раза. В отличие от IgE, количество секреторного иммуноглобулина А в слезной жидкости (табл. 3) не зависело от размера поражения.

Результаты генотипирования работников с пингвекулой/птеригиумом различного размера по полиморфным локусам I105V и A114V гена глутатион-S-трансферазы-P1

Двустороннее поражение конъюнктивы (пингвекула/птеригиум) размером более 2 мм было выявлено у 7 человек. У пяти из них (70%) было определено носительство дикого генотипа I105I, и у 6 человек (85%) – носительство дикого

генотипа A114A. Один работник был носителем генотипа I105V, один – V105V и A114V.

Двусторонняя пингвекула/птеригиум размером менее 2 мм была обнаружена у 13 работников. Среди них дикий вариант обоих исследуемых генотипов был выявлен только у 2-х человек (15%). Семь человек (более 50%) обладали генотипом I105V при варианте A114A, 2 человека (15%) – генотипом I105V при варианте A114V, 1 (7%) человек – вариантами I105I и A114V и 1 (7%) человек – был носителем вариантов V105V и A114V. Один человек с выявленной односторонней пингвекулой размером менее 2 мм был носителем вариантов I105I и A114V.

Итак, пингвекула/птеригиум небольшого размера (до 2 мм) определялась в основном у носителей мутантного генотипа I105V, а пингвекула/птеригиум большего размера (свыше 2 мм) – у носителей диких генотипов I105I и A114A.

Обсуждение

Таким образом, нами обнаружено повышенное количество иммуноглобулина Е в образцах слезной жидкости у рабочих металлургического производства с аллергическими блефаритами/конъюнктивитами и с дистрофическими поражениями конъюнктивы, по сравнению с контролем. Увеличение концентрации IgE в слезной жидкости в присутствии пингвекулы/птеригиума показано нами впервые. Эти данные подтверждают литературные сведения, указывающие на вовлечение иммунных механизмов в патогенез дистрофических поражений конъюнктивы [9,10]. Оказалось, что искомая концентрация IgE прямо зависит от размера поражения, что может быть косвенным подтверждением локального синтеза

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ Е И А КЛАССОВ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ОБСЛЕДОВАННЫХ РАБОТНИКОВ С ПИНГВЕКУЛОЙ/ПТЕРИГИУМОМ РАЗЛИЧНОГО РАЗМЕРА

Размер пингвекулы/птеригия	до 2 мм	больше 2 мм
Показатель	IgE (Ед/л)	
M±m	3,77±0,59	10,965±2,56 p _A = 0,0154
n	27	15
Me	2,65	8,975
Минимум-максимум	0-11,58	0,45-25,3
Показатель	Секреторный IgA (мг/л)	
M±m	589,06±44,30	473,36±77,18
n	29	25
Me	630,4	392,8
Минимум-максимум	200-1070	86,8-1168,8

Примечание. n – количество образцов слезной жидкости; p_A – альтернативный t-критерий. Показатель p указывает на достоверность различий результатов, полученных у работников с различными размерами пингвекулы/птеригиума.

IgE в ткани пингвекулы/птеригиума, содержащей лимфоциты [9], и секретию его в слезную жидкость. А обнаруженный нами рост концентрации IgE с увеличением длительности производственного стажа у рабочих с дистрофическими поражениями конъюнктивы говорит о связи их этиопатогенеза с производственными антигенами (аллергенами).

Содержание секреторного IgA в слезной жидкости у рабочих с дистрофическими поражениями конъюнктивы, наоборот, было достоверно меньше, чем в контроле. Известно, что дефицит IgA в слезной жидкости отражает недостаточность местного иммунитета и является неблагоприятным прогностическим фактором течения воспалительных заболеваний, способствующим их хронизации. Выявленное нами сниженное количество IgA в слезной жидкости у практически здоровых работников металлургических профессий, по сравнению со здоровыми административными служащими, может отражать ослабление локального иммунитета глаза под воздействием вредных факторов производства.

Нами обнаружена связь полиморфных локусов I105V и A114V гена глутатион-S-трансферазы-P1 с концентрацией IgE в слезной жидкости, свидетельствующая об их вовлечении в регуляцию биосинтеза IgE. Носительство диких вариантов, по нашим данным, сопряжено с повышенным количеством иммуноглобулина E, что показано нами не только при дистрофических поражениях конъюнктивы у металлургов (I105I и A114A), но и у здоровых рабочих (I105I). Эти результаты обладают научной новизной. Они хорошо согласуются с результатами сходных исследований аллергических заболеваний. Так, у индивидуумов с диким вариантом I105I гена GSTP1 наблюдали гиперэргическую назальную аллергическую реакцию при воздействии частиц выхлопных газов, образующихся при сжигании дизельного топлива. Она выражалась в увеличении концентрации IgE и гистамина в назальном секрете [7]. Также показано, что среди пациентов с астмой в 3 раза меньше носителей гомозиготного мутантного варианта Val105Val гена GSTP1, чем среди здоровых индивидуумов, что свидетельствует в пользу существования значительной связи между полиморфизмом Ile105Val гена GSTP1 и предрасположенностью к этому заболеванию и говорит о том, что генотип Val105Val может быть защитным фактором от астмы [4].

Офтальмопатология объединяет мультифакториальные заболевания с очевидной генетической предрасположенностью, иммунологическими нарушениями и вовлечением в их этиопатогенез вредных экологических факторов.

Ранее нами было показано, что полиморфизмы I105V и A114V гена глутатион-S-трансферазы P1 являются факторами риска для воспалительных и дистрофических заболеваний век/конъюнктивы [2]. В настоящей работе выявлена связь между этими полиморфизмами и содержанием иммуноглобулинов E и A в слезной жидкости не только у металлургов с офтальмопатологией, но и у здоровых рабочих, контактирующих с вредными производственными факторами на своих рабочих местах.

Наши данные свидетельствуют, что в этиопатогенезе дистрофических поражений конъюнктивы у рабочих металлургического производства участвуют антитела E и A классов. У носителей диких генотипов I105I и A114A определяется большее количество IgE в слезной жидкости, коррелирующее с размером пингвекулы/птеригиума. Следовательно, иммунный механизм, имеющий отношение к патогенезу дистрофических перерождений конъюнктивы, может контролировать с полиморфизмом локусов I105V и A114V гена глутатион-S-трансферазы.

Список литературы

1. Международная организация труда (МОТ). Отраслевая программа действий. Безопасность и охрана труда в черной металлургии и сталелитейной промышленности Женева, 2005. Публикация на русском языке. – М., 2005.
2. Мельниченко М.А., Мальцева Н.В., Лыкова О.Ф., Конышева Т.В., Забелин В.И., Онищенко А.Л. Ассоциация генетических полиморфизмов глутатион-S-трансферазы-P1 с офтальмопатологией у работников металлургического производства // Молекулярная медицина. – 2011. – № 1. – С. 22-27.
3. Ahmad H., Singh S.V., Medh R.D., Ansari G.A., Kurosky A., Awasthi Y.C. Differential expression of alpha, mu and pi classes of isozymes of glutathione S-transferase in bovine lens, cornea, and retina // Arch. Biochem. Biophys. – 1988. – Vol. 266, N 2. – P. 416-426.
4. Aynacioglu A.S., Nacak M., Filiz A., Ekinci E., Roots I. Protective role of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) Val105Val genotype in patients with bronchial asthma // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 57, N 2. – P. 213-217.
5. Bhosale P., Larson A.J., Frederick J.M., Southwick K., Thulin C.D., Bernstein P.S. Identification and Characterization of a Pi Isoform of Glutathione S-Transferase (GSTP1) as a Zeaxanthin-binding Protein in the Macula of the Human Eye // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, N 47. – P. 49447-49454.

6. Friedlaender M.H, Masi R.J., Osumoto M., Smolin G., Ammann A.J. Ocular microbial flora in immunodeficient patients // Arch. Ophthalmol. 1980. – Vol. 98, N 7. – P. 1211-1213.

7. Gilliland F.D., Li Y.F., Saxon A., Diaz-Sanchez D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study // Lancet. – 2004. – Vol. 10, N 363. – P. 119-125.

8. Huang Q.L., Lou M.F., Straatsma B.R., Horwitz J. Distribution and activity of glutathione-S-transferase in normal human lenses and in cataractous

human epithelia // Curr. Eye Res. –1993. – Vol. 5. – P. 433-437.

9. Liu L. An immuno-pathological study of pterygium // Zhonghua Yan. Ke. Za. Zhi. – 1993. – Vol. 29, N 3. – P. 141-143.

10. Liu L, Yang D. Immunological studies on the pathogenesis of pterygium // Chin. Med. Sci. J. – 1993. – Vol. 8, N 2. – P. 84-88.

поступила в редакцию 10.03.2011

отправлена на доработку 25.03.2011

принята к печати 04.04.2011