

УДК 613.6:502.3:616.097

О.В. Долгих, И.Н. Аликина, Ю.А. Челакова, О.А. Казакова
**ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА
 ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ НИТРАТНОЙ
 ГИДРОГЕОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОВИНЦИИ ПЕРМСКОГО КРАЯ**

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Российская Федерация

O.V. Dolgikh, I.N. Alikina, Y.A. Chelakova, O.A. Kazakova
**IMMUNOGENETIC STATUS PECULIARITIES OF CHILDREN'S
 POPULATION IN THE NITRATE HYDROGEOLOGICAL PROVINCE
 CONDITIONS OF PERM REGION**

FBSI «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies», Perm, Russian Federation

Резюме. Цель работы — изучить особенности иммуногенетического статуса детского населения в условиях нитратной гидрогеологической провинции Пермского края. **Материалы и методы.** Маркеры клеточной дифференцировки (CD3⁺CD95⁺) определяли методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACSCalibur («Becton Dickinson») с использованием программного обеспечения CellQuestPro. Определение уровня экспрессии апоптических белков — Bcl-2, p53 проводили с использованием соответствующих МКАТ («BC», USA) и одновременным проведением процедуры отрицательного изотипического контроля. Генетические особенности выявляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и аллельной дискриминации на основе диагностики однонуклеотидных полиморфизмов. **Результаты.** Выявлено повышение специфического IgG к N-нитрозодиметиламину (p<0,05). Установлены изменения клеточного звена иммунитета (угнетение T-клеточных рецепторов CD3⁺CD95⁺ и внутриклеточных белков Bcl-2 и p53), увеличение экспрессии онкомаркеров, ассоциированной с ростом концентрации N-нитрозодиметиламина в крови, достоверные как по отношению к референтному уровню, так и группе сравнения. Результаты изучения частотности полиморфизма генов выявили его особенности у детей нитратной провинции по критерию минорного аллеля генов метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR*, а также гены пролифераторов пероксисом *PPARA*, гены детоксикации копропорфириногенаксидазы (*CPOX*) и цитохрома (*CYP1A2*), гена онкопролиферации (*BRCA1*), характеризующих вероятность возникновения нарушения функций детоксикации и онкопролиферации. Отмечено достоверное (p=0,016) повышение частоты встречаемости минорного аллеля гена фермента *BRCA1* rs3950989, ассоциированное с дефицитом уровня фактора некроза опухоли (TNFR), что указывает на формирование дополнительных фак-

Abstract: The aim of the work is to study the child population immunogenetic status peculiarities in the conditions of nitrate hydrogeological province of Perm Krai. **Materials and methods.** Cell differentiation markers (CD3⁺CD95⁺) were determined by flow cytometry on FACSCalibur Flow cytometer (Becton Dickinson company), using CellQuestPro universal software. Expression level determination of proteins controlling apoptosis — Bcl-2, p53 was performed using the appropriate monoclonal antibodies («BC», USA) and simultaneous negative isotypic control procedure. Genetic features were detected by real-time polymerase chain reaction and allele discrimination based on the diagnosis of single-nucleotide polymorphisms. **Results.** A significant increase in specific IgG to N-nitrosodimethylamine (p<0.05) was found, both in relation to the reference value and in relation to the comparison group. Changes in cellular immunity (inhibition of t-cell receptors CD3⁺CD95⁺ and intracellular proteins Bcl-2), increased expression of tumor markers associated with an increase in the concentration of N-nitrosodimethylamine in the blood were found to be authentic both in relation to the reference level and the comparison group. The results of studying the frequency of polymorphisms revealed its peculiarities in children nitrate province according to the criterion of a minor allele of methylenetetrahydrofolate reductase gene *MTHFR*, and genes of proliferation peroxisome *PPARA* genes detoxification coproporphyrinogen (*CPOX*) and cytochrome (*CYP1A2*), ecopolitical gene (*BRCA1*), characterizing the probability of occurrence of violations of the functions of detoxification and ecopolitical. There was a significant (p=0.016) increase in the minor allele of the enzyme *BRCA1* rs3950989 gene the occurrence frequency associated with a deficiency of tumor necrosis factor (TNFR), which indicates the formation of additional risk factors in the technogenic geohydrochemical province conditions, which may be associated with carcinogenesis. **Findings.** Immune reactivity and genetic polymorphism

торов риска в условиях техногенной геогидрохимической провинции, которые могут быть связаны с канцерогенезом. **Выводы.** Нарушения иммунной реактивности и генетического полиморфизма указывают на их особенности у населения нитратной техногенной химической провинции Пермского края, которые могут использоваться в качестве маркеров формирования патологических нарушений здоровья, связанных с опухольассоциированными процессами, клеточным иммунодефицитом, реализации чего могут способствовать идентифицированный дисбаланс показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, генетический полиморфизм, ген BRCA1 rs3950989, нитрозамины

violations indicate their characteristics in the population of nitrate technogenic chemical province of Perm Krai, which characterize and can be used as markers of the pathological health disorders formation associated with tumor-associated processes and cellular immunodeficiency, which implementation can contribute to the identified imbalance of cellular and humoral immunity (deficiency of proapoptotic factors and hyperproduction of IgG to nitrosamines).

Keywords: cell-mediated immunity, a genetic polymorphism, BRCA1 rs3950989 gene, nitrosamines

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Долгих Олег Владимирович
oleg@fcrisk.ru
Дата поступления 15.04.2019г.
Образец цитирования:
Долгих О.В., Аликина И.Н., Челакова Ю.А., Казакова О.А. Особенности иммуногенетического статуса детского населения в условиях нитратной гидрогеологической провинции Пермского края. Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, №2, с. 209–214, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-209-214

There is no conflict of interest.
Contact details of the corresponding author:
Oleg V. Dolgikh
oleg@fcrisk.ru
Received 15.04.2019г.
For citation:
Dolgikh O.V., Alikina I.N., Chelakova Y.A., Kazakova O.A. Immunogenetic status peculiarities of children's population in the nitrate hydrogeological province conditions of Perm Region. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 2, pp. 209–214. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-209-214 (In Russ)

Введение

Накопленные за последние десятилетия данные о влиянии токсичных веществ на неспецифические реакции организма в целом определенно свидетельствуют о снижении неспецифических и специфических факторов защиты организма под действием токсических агентов. При длительном воздействии различных токсических веществ в концентрации, не вызывающей внешне обнаруживаемого эффекта, выявляются скрытые изменения ряда физиологических, нейрогуморальных, иммунологических и биохимических показателей функции отдельных органов и систем. К таким веществам относятся нитраты и их метаболиты — нитрозамины. N-нитрозодиэтиламин (НДМА) относится к классу супермутагенов, обладает высокой токсичностью, тератогенным и эмбриотропным действием, способствует росту злокачественных опухолей, является слабым аллергеном и обладает иммунодепрессивным действием [1, 2]

Описаны случаи смертельных отравлений НДМА у людей [3]. Вместе с тем, НДМА широко используется в промышленности, в достаточном количестве образуется в атмосферном воздухе, в табачном дыме, при копчении продуктов питания и их термической обра-

ботке из алкиламинов и нитритов [4-6]. Идентифицируется НДМА в питьевой воде, что связано с попаданием в воду нитратов [7, 8]. Поэтому актуальным является выбор индикаторов/маркеров, способных дать оценку тех или иных взаимосвязей между биологической системой и потенциально опасными факторами окружающей среды.

Материалы и методы

В 2015 году было выполнено диагностическое обследование 86 детей. Группу наблюдения составили 43 ребенка (8±1 лет), которые проживают на территории Пермского края, в условиях повышенного содержания нитратов в питьевой воде. Группу сравнения составили 43 ребенка (8±1 лет), которые проживают на относительно «чистой» территории.

Исследование биосред на содержание N-нитрозаминов выполняли хромато-масс-спектрометрическим методом в соответствии с утвержденными стандартами (СТО М 17-2015).

Проведённое обследование включило в себя изучение показателей общего содержания лейкоцитов, относительного и абсолютного содержания лимфоцитов стандартными методами лабораторного анализа. Мар-

керы клеточной дифференцировки (CD3⁺CD95⁺) определяли методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсального программного обеспечения CellQuestPro. Определение уровня экспрессии белков, контролирующих процессы апоптоза — Bcl-2, p53 и поверхностную экспрессию рецептора к фактору некроза опухоли (TNFR — tumor necrosis factor receptor) проводили с использованием соответствующих МКАТ («BC», USA) и одновременным проведением процедуры отрицательного изотипического контроля.

Идентификация медиатора межклеточной иммунной регуляции фактора некроза опухоли (ФНО) и показателя пролиферативных реакций карцино-эмбрионального антигена (КЭА) определяли с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск) на анализаторе «Elx808IU».

В ходе работы проводилось исследование фагоцитоза с использованием в качестве объектов фагоцитоза формализированных эритроцитов барана.

У всех обследуемых был изучен полиморфизм (SNP — single-nucleotide polymorphisms — однонуклеотидные замены) генов *CYP1A1_3*, *MTHFR*, *CPOX*, *SULT1A1*, *SOD2*, *ESR1*, *SIRT1*, система генов пироксисом *PPAR*, *FAS*, *FOXP3*, *VEGF*, *APO-E*, *NO-синтаза*, *MMP*, *p53*, *NR3C1*, ассоциированных с иммунорегуляцией, детоксикацией, онкопролиферацией и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний крови. Генетический материал был выделен из периферической крови с помощью набора для экстракции ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (НекстБио, Россия). Полиморфизм rs429358 (ген *ApoE*), rs1799983 (ген *eNOS*), rs2228480 (ген *ESR1*) генотипировали с использованием наборов «SNP-скрин» (Синтол, Россия) на приборе CFX96 Real Time System (BioRAD, Сингапур) в лаборатории иммуногенетики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН». Программа амплификации: 95°C — 3 мин, 40 циклов из 95°C (15 сек) и 63°C (40 сек). В каждой серии анализов использовали 4 контроля: для нормального гомозиготного генотипа, для гетерозиготного генотипа, для вариантного гомозиготного генотипа, отрицательный контроль.

Оценку результатов проводили с использованием многофункционального программного обеспечения Statistica 6.0 (Statsoft, США). Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В крови детей группы наблюдения установлено присутствие N-нитрозодиметиламина с кратностью превышения относительно группы сравнения в 1,5 раз ($0,176 \pm 0,073$ мг/дм³ и $0,115 \pm 0,052$, мг/дм³ соответственно, $p < 0,05$).

Клинико-лабораторное обследование детей выявило изменения функциональной активности системы им-

мунной регуляции (таблица 1).

У 48,8% детей снижена активность фагоцитарного звена иммунитета по критерию фагоцитарного числа.

В то же время использование методического приема оценки отношения шансов изменения иммунологических тестов при возрастании концентрации контаминантов в биологических средах позволило установить достоверное ($p < 0,05$) повышение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа при увеличении концентрации N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в крови ($R^2 = 0,45-0,67$ при $p < 0,05$) в крови.

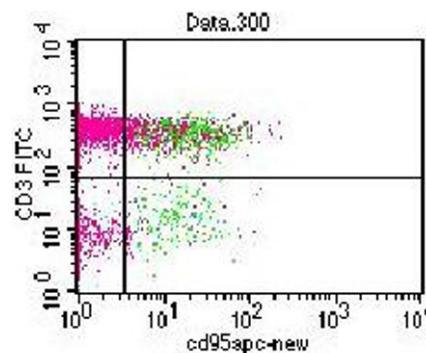


Рис. 1

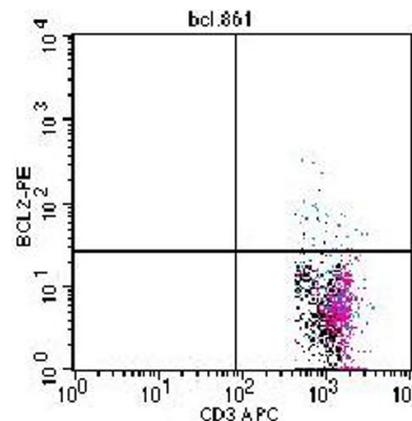


Рис. 2

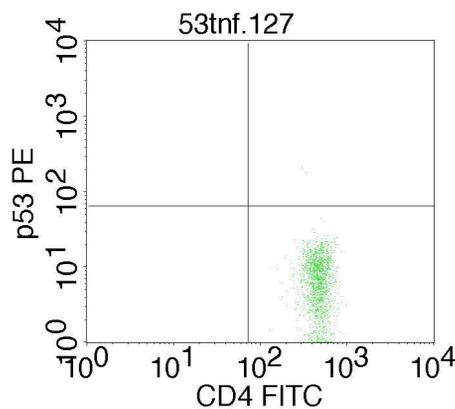


Рис. 3

Рис.1, 2, 3. Точечные графики содержания CD3⁺CD95⁺, BCL-2, p53 в крови детей Figure 1, 2, 3. Point graphs of CD3⁺CD95⁺, BCL-2, p53 content in children's blood

Достоверно снижены по отношению к норме относительное содержание активационного маркера CD3⁺CD95⁺ (у 100% детей), транскрипционных белков Bcl-2 и p53 (у 87 и 100% детей соответственно), и ре-

цептора TNFR (у 100,0% детей), отвечающих за апоптоз ($p < 0,05$) (рис. 1, 2, 3).

Таблица 1
Показатели иммунитета у детей в условиях воздействия нитратов (Пермский край)
Table 1
Indicators of immunity in children under the influence of nitrates (Perm region)

Показатель / Indicator	Референтный уровень / Reference level	Группа наблюдения / Observation group, (n=43) M±m	Группа сравнения / Comparison group, (n=43) M±m
Фагоцитарное число, у.е. / Phagocytic number, c.u	0,8-1,2	0,923±0,107**	0,767±0,075
Фагоцитарный индекс, у.е. / Phagocytic index, cu	1,5-2	1,868±0,083**	1,591±0,079
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, абс., 10 ⁹ /dm ³ / CD3 ⁺ CD95 ⁺ -lymphocytes, abs	0,4-0,7	0,173±0,024*/**	0,279±0,046
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, отн., % / CD3 ⁺ CD95 ⁺ -lymphocytes, rel.,%	15-25	7,65±1,066*/**	12,833±2,284
Vcl-2, %	1-1,5	0,573±0,207*	0,55±0,372
p53, %	1,2-1,8	0,424±0,11*	0,522±0,1
TNFR, %	1-1,5	0,514±0,187**	1,418±0,301
СА-19-9, единиц/см ³	0-35	18,07±20,2	10,059±5,197
КЭА (карцино-эмбрион. антиген), нг/см ³ / CEA (carcino-embryonic antigen), ng/cm ³	0-2,9	6,35±0,083**	1,001±0,17
VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), пг/см ³ / Vascular endothelial growth factor	10-700	327,318±90,681	303,688±70,8
Фактор некроза опухолей, пг/см ³ / Tumor necrosis factor, pg / cm ³	0-6	2,824±1,429**	8,199±3,851
Специфический IgG к нитрозодиметиламину, у.е. / Specific IgG to nitrosodimethylamine, cu	0-0,1	0,176±0,073**	0,115±0,052

Примечание: * — разница достоверна относительно референтного интервала ($p < 0,05$), ** — разница достоверна относительно группы сравнения ($p < 0,05$)

Note: * — the difference is significant relative to the reference interval ($p < 0.05$), * — the difference is significant relative to the comparison group ($p < 0.05$)

Использование методического приема оценки отношения шансов изменения иммунологических тестов при возрастании концентрации контаминантов в биологических средах позволило установить достоверное ($p < 0,05$) понижение CD3⁺CD95⁺, Vcl-2 при увеличении концентрации N-нитрозодиметиламина в крови ($R^2=0,14-0,91$, при $p < 0,05$).

Достоверно снижено в 3 раза, по отношению к контрольной группе, содержание ФНО. Повышенный уровень фетального белка СА 199 зафиксирован в сыворотке крови у 1,8% проживающих на территории наблюдения.

Анализ отношения шансов изменения онкомаркеров при возрастании концентрации контаминантов в биологических средах позволил установить достоверное ($p < 0,05$) повышение концентрации СА 199, КЭА при увеличении концентрации N-нитрозодиметиламина в крови ($R^2=0,74$ при $p < 0,05$). Также наблюдается разница показателя VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия) с кратностью превышения относительно группы контроля в 1,1 раз.

Показано возрастание уровня специфической сенсибилизации к N-нитрозодиметиламину по критерию IgG у 93% обследованных группы наблюдения ($p < 0,05$). Повышение данного показателя в группе на-

блюдения в 2,2 раза характеризовало его различия с группой сравнения ($p < 0,05$).

Результаты генетического анализа позволили выявить ключевые гены, частота полиморфизмов которых достоверно отличалась от средней по региону распространенности полиморфных отклонений (таблица 2):

– гены детоксикации и оксигенации: ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, а также гены пролифератора прероксисом (PPARA, PPARG, PPARGC1A), связанные со 2 фазой детоксикации ксенобиотиков — конъюгацией (частота мутантного аллеля превышала аналогичную в группе контроля более чем в 1,5 раза). Увеличение аллеля T гена MTHFR rs1801133 в группе детей, потребляющих воду с повышенным содержанием нитратов, характеризует их как группу риска развития процессов ассоциированных с фолатным циклом, обменом гомоцистеина (нарушение функции эндотелия сосудов), онкологическими процессами;

– гены детоксикации I фазы: ген цитохрома (CYP1A2), ген копропорфириногенаксидазы (CPOX), отвечающие за метаболизм органических ксенобиотиков;

– гены онкопролиферации — ген BRCA1 и ген металлопротеиназы 9 (MMP9), встречавшиеся с повышенной в 1,5–2,0 раза частотой вариантного аллеля.

Таблица 2
Особенности генетического полиморфизма у населения в условиях техногенного воздействия — Ген BRCA1,
ассоциированный с экспрессией TNFR

Table 2
Features of genetic polymorphism in the population under technogenic exposure (описательная статистика)

Ген BRCA1/ ответ / The gene BRCA1/ reply TNFR(ИМАК)				
Генотип / Genotype	Группа / Group	n	X (s.e)	OR (CI 95%)
G/G	Контроль / Control	5	0.97(0.31)	0.00
G/A		6	0.77(0.16)	-0.17(-1.22-0.87)
A/A		3	1.61(0.35)	0.60(-0.66-1.86)
G/G	Исследуемая группа / Study group	7	2.34(0.29)	0.00
G/A		15	1.20(0.28)	-1.16(-1.96--0.37)
A/A		4	0.98(0.49)	-1.38(-2.46--0.30)
p=0,016				

Отмечено достоверное ($p=0,016$) повышение частоты встречаемости минорного аллеля гена фермента *BRCA1* rs3950989, ассоциированное с дефицитом уровня фактора некроза опухоли (TNFR), что указывает на формирование дополнительных факторов риска в условиях техногенной геохимической провинции, которые могут быть связаны с канцерогенезом.

Заключение

Проведена оценка иммунологического здоровья детского населения в условиях избыточного поступления нитратов с питьевой водой. Наблюдалось достоверное повышение специфического IgG к N-нитрозодиметиламину ($p<0,05$), как по отношению к референтному значению, так и по отношению к группе сравнения. Установлены изменения клеточного звена иммунитета: угнетение T-клеточных рецепторов CD3⁺CD95⁺, внутриклеточных белков Bcl-2 и p53 и рецептора TNFR. Наблюдается увеличение экспрес-

сии онкомаркеров ассоциированной с ростом концентрации N-нитрозодиметиламина в крови, достоверные по отношению к референтному уровню и группе сравнения. Результаты генетического анализа полиморфизма генов выявили нарушения у детей группы наблюдения по критерию распространенности минорного аллеля генов метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, а также гены пролифераторов пероксисом PPARA, гены детоксикации копропорфириногенаксидазы (CPOX) и цитохрома (CYP1A2), гена онкопролиферации (BRCA1), характеризующих генетические нарушения функций детоксикации и онкопролиферации. Установлено достоверное ($p=0,016$) повышение частоты встречаемости минорного аллеля гена фермента *BRCA1* rs3950989, ассоциированное с дефицитом уровня фактора некроза опухоли (TNFR), что указывает на формирование дополнительных факторов риска в условиях техногенной геохимической провинции, которые могут быть связаны с канцерогенезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгих О.В. Особенности иммунной и генетической дезадаптации у детей в условиях избыточной гаптенной нагрузки / О.В. Долгих, Н.В. Зайцева, К.П. Лужецкий, Е.Е. Андреева // Российский иммунологический журнал. – 2014. – № 8 (3). С. 299-302.
2. Gilchrist M., Winyard P.G., Aizawa K., Anning C., Shore A., Benjamin N. Effect of dietary nitrate on blood pressure, endothelial function, and insulin sensitivity in type 2 diabetes. / M. Gilchrist, P.G. Winyard, K. Aizawa, C. Anning, A. Shore, N. Benjamin // Free radical biology & medicine. – 2013. №60. – 89–97 pp.
3. Duramad P. Holland N.T. Biomarkers of immunotoxicity for environmental and public health research / P. Duramad // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2011. – Т.8 (5). – 1388-1401 pp.
4. Ланин Д.В. Воздействие химических факторов среды обитания на функции регуляторных систем у детей / Д.В. Ланин, Т.М. Лебедева // Гигиена и сани-

REFERENCES

1. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Luzhetskiy K.P., Characteristics of immune and genetic disadaptation in children under hapten excessive load. O.V. Dolgikh, N.V. Zaitseva, K.P. Luzhetskiy. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. – 2014. – Vol. 8 (3). – pp. 299-302 (in Russ).
2. Gilchrist M., Winyard P.G., Aizawa K., Anning C., Shore A., Benjamin N. Effect of dietary nitrate on blood pressure, endothelial function, and insulin sensitivity in type 2 diabetes. M. Gilchrist, P.G. Winyard, K. Aizawa, C. Anning, A. Shore, N. Benjamin. Free radical biology & medicine. – 2013. No. 60. – pp. 89–97.
3. Duramad P. Holland N.T. Biomarkers of immunotoxicity for environmental and public health research. P. Duramad. Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2011. – Vol. 8 (5). – pp 1388-1401.
4. Lanin D.V., Lebedeva T.M. The influence of chemical environmental factors on functions and interrelationships of regulatory systems in children. D.V.

тария. – 2016.–Т.1. С. 94-96.

5. Генетическая токсикология в гигиене на современном этапе / Л.П. Сычева, В.С. Журков, Ю.А. Ревазова // Сборник: IV Съезд токсикологов России Сборник трудов. Под редакцией Г.Г. Онищенко и Б.А. Курляндский. Москва. – 2013.– С. 33-35.

6. Gladwin M.T., Schechter A.N., Kim-Shapiro D.B., Patel R.P., Hogg N., Shiva S., Cannon R.O., 3rd, Kelm M., Wink D.A., Espey M.G., et al. The emerging biology of the nitrite anion. / M.T. Gladwin, A.N. Schechter, D.B. Kim-Shapiro, R.P. Patel, N. Hogg, S. Shiva, R.O. Cannon, M. Kelm, D.A. Wink, M.G. Espey, et al // Nature chemical biology.– 2005; Т.1. – 308–314 pp.

7. Calderon R. The epidemiology of chemical contaminants of drinking water / R. Calderon // Food and Chemical Toxicology. – 2000.– Т.38.– 13-20 pp.

8. Ward M.H., deKok T.M., Levallois P., Brender J., Gulis G., Nolan B.T., VanDerslice J. Workgroup report: drinking-water nitrate and health – recent findings and research needs. Environ / M.H. Ward, T.M. deKok, P. Levallois, J. Brender, G. Gulis, B.T. Nolan, J. VanDerslice // Health Perspect.– 2005.–Т.113(11).–1607-1614 pp.

Lanin, T.M. Lebedeva. Gigena i sanitarija.– 2016.– Vol. 1.–pp. 94-96 (in Russ).

5. Contemporary genetic toxicology in hygiene. L.P. Sycheva, V.S. Zhurkov, Ju.A. Revazova. The collection: IV Congress of Toxicologists of Russia Collection of works edited by G.G. Onishhenko, B.A. Kurljandskij eds. Moscow.– 2013.– pp. 33-35 (in Russ).

6. Gladwin M.T., Schechter A.N., Kim-Shapiro D.B., Patel R.P., Hogg N., Shiva S., Cannon R.O., 3rd, Kelm M., Wink D.A., Espey M.G., et al. The emerging biology of the nitrite anion. / M.T. Gladwin, A.N. Schechter, D.B. Kim-Shapiro, R.P. Patel, N. Hogg, S. Shiva, R.O. Cannon, M. Kelm, D.A. Wink, M.G. Espey, et al. Nature chemical biology.– 2005; Vol. 1. – pp. 308–314.

7. Calderon R. The epidemiology of chemical contaminants of drinking water. R. Calderon. Food and Chemical Toxicology. – 2000.– Т.38.– 13-20 pp.

8. Ward M.H., deKok T.M., Levallois P., Brender J., Gulis G., Nolan B.T., VanDerslice J. Workgroup report: drinking-water nitrate and health – recent findings and research needs. Environ. M.H. Ward, T.M. deKok, P. Levallois, J. Brender, G. Gulis, B.T. Nolan, J. VanDerslice. Health Perspect.– 2005.– Vol. 113 (11). – pp. 1607-1614.

Авторы

Аликина Инга Николаевна
Младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики
oleg@fcrisk.ru

Челакова Юлия Александровна
Младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики
oleg@fcrisk.ru

Долгих Олег Владимирович
Доктор медицинских наук, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики
oleg@fcrisk.ru

Казакова Ольга Алексеевна
Младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики
oleg@fcrisk.ru

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Российская Федерация, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82

Authors

Inga N. Alikina
Junior researcher of the Department of immunobiological diagnostic methods
oleg@fcrisk.ru

Yulia A. Chelakova
Junior researcher of the Department of immunobiological diagnostic methods
oleg@fcrisk.ru

Oleg V. Dolgikh
Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of immunobiological diagnostic methods
oleg@fcrisk.ru

Olga A. Kazakova
Junior researcher of the Department of immunobiological diagnostic methods
oleg@fcrisk.ru

FBSI «FSC for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies»
Monastyrskaya str. 82 Perm Russian Federation 614045