



## ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОЙ НАГРУЗКИ ФОРМАЛЬДЕГИДОМ НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ПОДРОСТКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЦЕНТРОВ

Л.Б. Маснавиева, И.В. Кудяева

Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Россия, 665827, Ангарск, 12а микрорайон, 3

*Загрязнение воздушной среды формальдегидом оказывает негативное влияние на состояние здоровья населения, в первую очередь, на иммунную систему как наиболее чувствительную к воздействию факторов внешней среды.*

*Изучены уровни специфических аутоантител и цитокинов у подростков в зависимости от индивидуальной ингаляционной нагрузки формальдегидом. Для каждого школьника был рассчитан персонализированный индекс опасности ингаляционного воздействия формальдегида. В формулу для его расчета были внесены данные об уровнях загрязнения формальдегидом воздуха учебных и жилых помещений, атмосферного воздуха, антропометрические и спирометрические данные, а также информации о режиме дня школьников. У подростков изучено сыновоточное содержание цитокинов и специфических аутоантител, отражающих состояние иммунной системы. В работе выявлены корреляционные связи между коэффициентом опасности воздействия формальдегида и содержанием аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину I и к Fc-фрагменту IgG, уровнями интерлейкина-2, альфа- и гамма-интерферонов. Отмечено увеличение доли лиц с повышенной иммунореактивностью аутоантител к  $\beta_2$ -гликопротеину I и к Fc-фрагменту IgG с ростом коэффициента опасности воздействия формальдегида. Установлено увеличение силы и количества корреляционных связей между изучаемыми показателями иммунной системы, свидетельствующее об усилении сопряженности про- и противовоспалительных процессов при ингаляционной нагрузке формальдегидом, превышающей референтные уровни. У подростков, имеющих коэффициент опасности воздействия формальдегида выше единицы, выявлено снижение концентрации интерлейкина-2, альфа- и гамма-интерферонов и напряжение в системе про- и противовоспалительных процессов с увеличением уровня ингаляционной нагрузки формальдегидом.*

**Ключевые слова:** загрязнение воздушной среды, ингаляционная нагрузка, формальдегид, подростки, иммунная система, интерлейкины, интерфероны, аутоантитела.

Загрязнение воздушной среды играет важную роль в формировании риска нарушений здоровья населения, проживающего в промышленных городах [1, 2]. В выбросах предприятий химической и нефтеперерабатывающей промышленности содержатся ароматические углеводороды, сероводород, диоксиды серы и азота, оксид углерода. Повышенные уровни загрязнения атмосферного воздуха, обусловленные выбросами промышленных предприятий, могут стать причиной развития патологии органов-мишеней, вызванной влиянием поллютантов [3–5]. Известно, что поступление в организм формальдегида, бенз(а)перена, фенола, диоксида азота оказывает влияние на иммунную систему [3, 6–8], изменение активности которой проявляется в модификации синтеза цитокинов иммунокомпетентными клетками. Поллютанты воздушной среды, влияя на интенсивность клеточного обновления, также могут вызывать изменение продукции аутоантител (ауто-АТ),

которые, как известно, участвуют в клиренсе клеток, подвергшихся апоптозу.

**Цель исследования** – изучение содержания цитокинов и специфических аутоантител у подростков в зависимости от уровня индивидуальной нагрузки формальдегидом.

**Материалы и методы.** На начальном этапе исследования проведено анкетирование родителей (законных представителей) 1150 подростков 11–17 лет, проживающих на территории промышленных городов и сельской местности Иркутской области. После подписания информированного согласия 805 школьников были осмотрены врачами-специалистами, проведен анализ учетных форм № 112. Критериям включения в углубленное обследование соответствовал 561 подросток. Эти подростки имели I и II группы здоровья, постоянно проживали и посещали общеобразовательные учреждения на изучаемых территориях, у них не наблюдалось признаков респира-

© Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В., 2020

**Маснавиева Людмила Борисовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене (e-mail: Masnavieva\_Luda@mail.ru, тел.: 8 (964) 657-11-62; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>).

**Кудяева Ирина Валерьевна** – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе, ведущий клинико-диагностической лабораторией (e-mail: Kudaeva\_Irina@mail.ru; тел.: 8 (914) 003-19-76; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>).

торных заболеваний и обострений соматической патологии в период обследования и на протяжении двух недель до него.

Индивидуальная химическая нагрузка на организм подростков оценивалась с использованием данных об уровнях примесей в атмосферном воздухе, концентрации приоритетных поллютантов в воздухе помещений (жилых и учебных). В формулу для расчета дозовой химической ингаляционной нагрузки были внесены персонализированные данные школьников (антропометрические и спирометрические параметры, информации о режиме дня учащихся). Коэффициенты опасности (*HQ*) ингаляционного воздействия формальдегида рассчитаны в соответствии с руководством Р 2.1.10.1920-04<sup>1</sup> с учетом персонализированных данных индивидов. В соответствии с *HQ* воздействия формальдегида подростков разделили на две группы. В группу I вошли 227 школьников с *HQ* менее единицы, группа II состояла из 423 подростков с *HQ*, равным единице и выше. В I группе 41,2 % – лица мужского пола (средний возраст  $14,31 \pm 0,12$  г.), 58,8 % – лица женского пола (средний возраст  $14,79 \pm 0,09$  г.). Группа II включала 47,3 и 52,7 % юношей и девушек соответственно (средний возраст  $14,66 \pm 0,12$  и  $15,01 \pm 0,10$  г. соответственно).

В утренние часы натощак у подростков производился забор крови. Изучено сывороточное содержание цитокинов: интерлейкинов-2 и -10, альфа- и гамма-интерферонов (IL-2, IL-10, INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$ ). Определение уровней цитокинов осуществляли методом иммуноферментного анализа при помощи соответствующих тест-систем («Вектор-Бест», г. Новосибирск). Референтные уровни для IL-2 и IL-10 составили 0-10 пг/мл, INF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  – до 5 и 15 пг/мл соответственно.

Также в сыворотке крови школьников определены относительные уровни ауто-АТ к нативной ДНК (нДНК), Fc-фрагменту IgG, бета-2-гликопротеину I ( $\beta_2$ -ГП I), которые отражают состояние иммунной системы. Для определения содержания антител иммуноферментным методом использовали тест-системы «ЭЛИ-Висцero-Тест-16» («Иммункулус», г. Москва). Для относительного содержания специфических ауто-АТ указанной тест-системы референтным является диапазон от -20 до +10 %.

Статистический анализ результатов выполнен в пакете прикладных программ Statistica 6.0 с применением непараметрических тестов: *U*-критерий Mann – Whitney, ранговая корреляция Spearman (*r*). Результаты исследования представлены в виде медианы и 25–75-го квартилей (*Me* (*LQ* – *UQ*)). Межгрупповые различия в частоте встречаемости повышенных уровней исследуемых показателей выявляли методом оценки распространенности признака в выборке. Критическим уровнем статистической значимости различий (*p*) являлось значение 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** При оценке качества атмосферного воздуха, воздуха жилых и учебных помещений на изучаемых территориях были установлены превышения референтных уровней по содержанию формальдегида, взвешенных веществ и диоксида азота. Среднегодовое содержание взвешенных веществ в атмосферном воздухе варьировалось от 0,012 до 0,142 мг/м<sup>3</sup>, в воздухе жилых и учебных помещений оно находилось в диапазонах 0,026–0,172 и 0,033–0,135 мг/м<sup>3</sup> соответственно (референтные уровни – 0,075 мг/м<sup>3</sup>). Для диоксидов азота и серы аналогичные диапазоны составили соответственно: 0,007–0,062 мг/м<sup>3</sup> и 0,0004–0,038 мг/м<sup>3</sup> – для атмосферного воздуха, 0,007–0,030 мг/м<sup>3</sup> и 0,0001–0,033 мг/м<sup>3</sup> – для воздуха домов и квартир и 0,008–0,044 и 0,002–0,018 мг/м<sup>3</sup> – для воздушной среды школ (референтные значения для данных соединений составляют 0,04 и 0,05 мг/м<sup>3</sup>). Среднегодовые концентрации оксида углерода и формальдегида в атмосферном воздухе составили 0,11–2,34 и 0,000–0,006 мг/м<sup>3</sup>, в воздухе жилых помещений – 0,563–0,678 и 0,0014–0,0066 мг/м<sup>3</sup>, в воздухе учебных помещений – 0,073–0,340 и 0,000–0,006 мг/м<sup>3</sup> соответственно. Референтные концентрации для оксида углерода и формальдегида составляют 3,0 и 0,003 мг/м<sup>3</sup> соответственно.

По данным проведенного анкетирования подростки проводят дома и в школе от 20 до 23 ч в сутки, поэтому загрязнение воздуха помещений вносит значительный вклад в формирование химической нагрузки индивидов и *HQ* их воздействия. Наибольший вклад в риск нарушений иммунитета вносит воздействие формальдегида, персонализированные *HQ* которого у обследованных подростков варьировали от 0,60 до 2,03 (среднее значение –  $1,35 \pm 0,02$ ). При этом повышенные коэффициенты опасности его воздействия обусловлены поступлением данного вещества в воздух помещений из предметов мебели, строительных и отделочных материалов [9], в атмосферный воздух – за счет выбросов промышленных предприятий [3, 5].

Установлено, что среднее значение концентрации IL-2 у подростков II группы было ниже, чем в группе I (табл. 1). В связи с тем, что данный интерлейкин определяет длительность и тип иммунного ответа, принимает участие в регуляции содержания INF- $\gamma$ , оказывая стимулирующее влияние на его синтез [10], снижение уровня IL-2 может вызвать изменение концентрации гамма-интерферона. Что подтверждается выявленными более низкими уровнями INF- $\gamma$  в группе II. Известно, что Т-хелперы 1-го типа (Th-1) продуцируют IL-2 и INF- $\gamma$ , следовательно, пониженное содержание данных цитокинов у школьников II группы может косвенно указывать на снижение активности Th-1. Установлено, что в группе детей с *HQ*  $\geq 1$  значения конститутивной

<sup>1</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

Таблица 1

Содержание цитокинов и аутоантител у подростков в условиях ингаляционного воздействия формальдегида, *Me (LQ – UQ)*

Показатель, единицы измерения	Группа I	Группа II	<i>p</i>
IL-2, пг/мл	4,51 (1,56–7,25)	2,71 (0,01–5,38)	0,000
IL-10, пг/мл	3,42 (0,7–6,76)	3,39 (1,40–6,44)	0,713
INF-α, пг/мл	3,76 (1,43–14,13)	0,36 (0,01–4,87)	0,000
INF-γ, пг/мл	5,91 (4,23–8,32)	2,81 (1,89–4,89)	0,000
Ауто-АТ к нДНК, %	4,64 (–6,27–20,59)	0,93 (–10,54–11,48)	0,003
Ауто-АТ к β <sub>2</sub> -ГП I, %	–19,83 (–29,08...–11,75)	–1,56 (–14,55–11,09)	0,000
Ауто-АТ к Fc-фрагменту IgG, %	–7,57 (–13,70...–1,87)	3,97 (–8,25–12,68)	0,000

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий.

концентрации INF-α, обладающего противовирусной активностью, были значительно ниже (в 10 раз). Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что у подростков с ингаляционной нагрузкой формальдегидом в пределах референтных уровней наблюдаются признаки воспалительных реакций, при воздействии более высоких концентрациях данного токсиканта существует повышенная вероятность развития хронического течения воспалительных заболеваний.

Подтверждением данного предположения также послужили результаты анализа содержания ауто-АТ в группах с различной ингаляционной нагрузкой формальдегидом. Известно, что высокая концентрация специфичных ауто-АТ служит признаком формирования нарушений в органах и системах, вызванных в том числе бактериальными и вирусными агентами, причем задолго до клинической манифестации заболеваний [11]. Повышенные уровни ауто-АТ к нДНК в группе II выявлялись реже, чем в группе I (31,8 и 20,7 % соответственно, *p* < 0,005). Среди обследуемых с *HQ* ≥ 1 доля лиц, имеющих гипериммунореактивность ауто-АТ к Fc-фрагменту IgG и к β<sub>2</sub>-ГП I была в 4,5 и 9,0 раза больше (32 %, *p* < 0,005; 28 %, *p* < 0,005 соответственно) чем в группе I (7 и 3 % соответственно), что свидетельствует о большей частоте возникновения инфекционных и воспалительных процессов у школьников II группы. Так как известно, что повышение уровней ауто-АТ к ДНК и бета-2-гликопротеину 1 указывает на активацию апоптоза клеток, чаще всего индуцированного активной вирусной или бактериальной инфекцией, а ауто-АТ к Fc-фрагментам иммуноглобулинов отражает защитную реакцию иммунной системы, направленную на ограничение активности воспалительного процесса [11]. Ранее проведенными исследованиями было установлено, что у детей, проживающих в районах со средним уровнем загрязнения атмосферного воздуха, наблюдалось повышение содержания ауто-АТ, характеризующих состояние иммунной системы, которое является признаком развития воспалительных процессов, обусловленных воздействием инфекционных факторов, а у школьников из районов с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, имеющих повышенные риски формирования патологии иммун-

ной системы, отмечалась сниженная иммунореактивность этих антител [12].

Анализ относительного содержания ауто-АТ в зависимости от персонифицированной химической нагрузки формальдегидом позволил установить, что уровень ауто-АТ к β<sub>2</sub>-ГП I и к Fc-фрагменту IgG во второй группе был статистически значимо выше, а к нДНК – ниже, чем в первой. Это свидетельствует о том, что снижение резистентности организма к действию инфекционных агентов у детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, обусловлено, в первую очередь, суммарной ингаляционной нагрузкой формальдегидом атмосферного воздуха и воздуха помещений.

Роль формальдегида в изменении показателей гуморального иммунитета у подростков подтверждается наличием корреляционных связей между химической нагрузкой поллютантами и содержанием цитокинов и аутоантител (табл. 2). Установлено, что воздействие формальдегида выражается в снижении уровня IL-2, INF-γ и INF-α и в увеличении содержания ауто-АТ к β<sub>2</sub>-ГП I и к Fc-фрагменту IgG.

Следует отметить, что ассоциации, установленные для всех обследованных в целом, были характерны для группы подростков с *HQ* ≥ 1 (см. табл. 2), за исключением связи между *HQ* и уровнем АТ к Fc-фрагменту IgG. Данная корреляционная связь отмечалась в общей выборке (*R* = 0,32, *p* < 0,001), но отсутствовала в группах I и II, рассматриваемых по отдельности. Отсутствие корреляционной связи между концентрацией IL-10 и химической нагрузкой формальдегидом свидетельствует о том, что более высокие значения уровня данного цитокина у подростков второй группы являются не прямым следствием влияния формальдегида, а следствием изменений, происходящих в иммунной системе.

При изучении ассоциаций было установлено, что в группе подростков с более высокой ингаляционной нагрузкой формальдегидом сила корреляционных связей между исследуемыми показателями иммунной системы больше, чем в группе I (табл. 3). При этом их характер свидетельствует о наличии напряженности в системе про- и противовоспалительных процессов. Так, в отношении ассоциации между концентрацией IL-2 и INF-γ можно

Таблица 2

Корреляционные связи между коэффициентом опасности воздействия формальдегида, содержанием цитокинов и аутоантител у подростков

Показатель	Все обследованные		Группа I		Группа II	
	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
<i>HQ</i> & ауто АТ к $\beta_2$ -ГП I	0,44	0,001	-0,04	0,500	0,17	0,010
<i>HQ</i> & IL-2	-0,30	0,001	0,06	0,397	-0,25	0,001
<i>HQ</i> & INF- $\alpha$	-0,37	0,001	0,09	0,210	-0,28	0,001
<i>HQ</i> & INF- $\gamma$	-0,45	0,001	-0,01	0,902	-0,12	0,036

Примечание: *R* – коэффициент корреляции; *p* – уровень статистической значимости различий.

Таблица 3

Корреляционные связи между содержанием цитокинов у подростков в зависимости от уровня ингаляционного воздействия формальдегида

Показатель	Группа I		Группа II	
	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
IL-2 & INF- $\gamma$	-0,06	0,400	0,39	0,0001
IL-2 & IL-10	0,17	0,025	0,44	0,0001
IL-2 & INF- $\alpha$	-0,31	0,0001	0,62	0,0001
INF- $\gamma$ & INF- $\alpha$	-0,03	0,700	0,51	0,0001
IL-10 & INF- $\alpha$	0,13	0,070	0,40	0,0001

Примечание: *R* – коэффициент корреляции; *p* – уровень статистической значимости различий.

отметить следующее. Известно, что Т-хелперы 1-го типа повышают продукцию IL-2, которая способствует функциональной активации Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток и моноцитов, играющих важную роль в защитных реакциях организма [13]. Так как синтез IL-2 является индуцибельным, регуляция IL-2-зависимой пролиферации лимфоцитов напрямую зависит от наличия специфического антигена [14, 15].

Регуляторными функциями в отношении клеток иммунной системы обладает и INF- $\gamma$ , который синтезируется в организме, главным образом, активированными антигенами Т-лимфоцитами (преимущественно Th-1) и NK-клетками. Он активирует макрофаги и усиливает работу клеточного звена иммунитета, играет важную роль в дифференцировке Th-1-лимфоцитов, действуя по принципу положительной обратной связи [16]. О наличии подобных процессов в организме подростков с более высокой ингаляционной нагрузкой формальдегидом свидетельствуют ассоциации между уровнями IL-2 и INF- $\gamma$ . Кроме того, INF- $\gamma$ , наряду с IL-2, способен контролировать активацию клеточного иммунитета с участием Т-регуляторных лимфоцитов [17].

Иммунорегуляторной функцией в плане подавления иммунного ответа обладает также IL-10 за счет его участия в регуляции и осуществлении эффекторных функций Т-регуляторных лимфоцитов. При этом в качестве основного источника синтеза данного интерлейкина выступают активированные CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, активированные LPS моноциты / макрофаги и Th-1. IL-10 негативно регулирует синтез IL-2, INF- $\gamma$ , провоспа-

лительных цитокинов, антигенпредставляющую функцию макрофагов и дендритных клеток, а также переключает иммунный ответ с Th-1- на Th-2-зависимый тип [18, 19]. Выявленное в нашей работе наличие корреляционной связи между IL-2 и IL-10 при более низких уровнях IL-2 и INF- $\gamma$  у детей II группы, по сравнению с I, на фоне сопоставимых концентраций IL-10 в обеих группах свидетельствует о дисрегуляции механизмов противовоспалительной регуляции иммунного ответа. Кроме того, излишнее подавление интерлейкином-10 продукции IL-2 и INF- $\gamma$  у подростков с *HQ*  $\geq 1$  может привести к развитию аллергопредрасположенности, в том числе и на экополлютанты. В частности, ранее проведенными исследованиями было установлено, что у обследованных детей, обнаруживших сенсibilизацию к формальдегиду, уровень IL-10 в слювах из ротовой полости выше, чем у лиц без реакции к данному аллергену [20]. Данные литературы свидетельствуют, что при действии формальдегида наблюдается активация экспрессии Th-1-цитокинов [21]. О регуляторном напряжении в системе Th-1-лимфоцитов у школьников, имеющих более высокую ингаляционную нагрузку формальдегидом, также может свидетельствовать наличие положительной ассоциации между концентрациями цитокинов (IL-2, INF- $\gamma$ ), которые способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов в Th-1-популяцию, и уровнем INF- $\alpha$ .

На основании полученных в работе результатов разработана схема, отражающая влияние ингаляционного воздействия формальдегида на содержание цитокинов в крови подростков (рисунок).

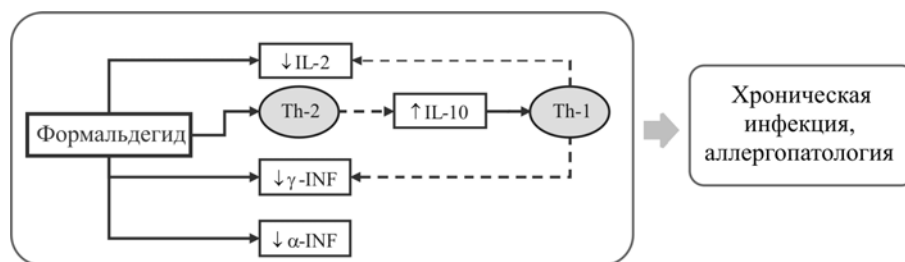


Рис. Влияние ингаляционного воздействия формальдегида на содержание цитокинов у подростков

**Выводы.** В целом в исследовании установлено, что наличие в атмосферном воздухе и воздухе помещений формальдегида в концентрациях, превышающих референтные значения, обуславливает повышенные риски развития патологии иммунной системы подростков. Персонализированные коэффициенты опасности воздействия формальдегида у подростков, проживающих в промышленных центрах, достигают значений 2,03. Выявлено, что увеличение ингаляционной нагрузки формальдегидом сопровождается ростом частоты встречаемости повышенных уровней специфических аутоантител к  $\beta_2$ -ГП I и к Fc-фрагменту IgG, свидетельствующих о развитии патологиче-

ских процессов в органах и системах, вызванных бактериальными и вирусными агентами. При увеличении коэффициента опасности воздействия формальдегидом более единицы отмечается снижение уровней INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  и IL-2 и напряжение в системе про- и противовоспалительных процессов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках финансового обеспечения государственного задания и собственных средств ФГБНУ «Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований».

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Пути совершенствования организации здравоохранения в условиях растущих экологических вызовов безопасности жизни и здоровью населения / А.И. Вялков, И.П. Бобровницкий, Ю.А. Рахманин, А.Н. Разумов // *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2017. – № 1. – С. 24–41.
2. Трифонова Т.А., Марцев А.А. Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость населения Владимирской области // *Гигиена и санитария*. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 14–18.
3. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Влияние контаминации формальдегидом на показатели иммунной системы у детей // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки*. – 2014. – Т. 16, № 5–2. – С. 702–704.
4. Associations of children's lung function with ambient air pollution: joint effects of regional and near-roadway pollutants / R. Urman, R. McConnell, T. Islam, E.L. Avol, F.W. Lurmann, H. Vora, W.S. Linn, E.B. Rappaport [et al.] // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69, № 6. – P. 540–547. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203159
5. Аскарлов Р.А., Аскарова З.Ф., Карелин А.О. Оценка динамики загрязнения атмосферного воздуха от стационарных источников в регионах Республики Башкортостан // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2016. – Т. 60, № 4. – С. 192–198.
6. Долгих О.В., Предеина Р.А., Дианова Д.Г. Экспериментальная оценка влияния фенолов на иммунорегуляцию ex vivo // *Анализ риска здоровью*. – 2014. – № 1. – С. 83–87.
7. Review of the Environmental Protection Agency's Draft IRIS Assessment of Formaldehyde Purchase Options. – Washington, D.C.: The national academies press, 2011. – 194 p.
8. Influence of indoor formaldehyde pollution on respiratory system health in the urban area of Shenyang, China / L. Zhai, J. Zhao, B. Xu, Y. Deng, Z. Xu // *Afr. Health. Sci.* – 2013. – № 1. – P. 137–143. DOI: 10.4314/ahs.v13i1.19
9. Зинченко Н.А. Особенности формирования загрязнения внутри жилых помещений // *Здоровье и окружающая среда*. – 2013. – № 22. – С. 59–62.
10. Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения / В.Н. Егорова, И.В. Бабаченко, М.В. Дегтярёва, А.М. Попович. – Санкт-Петербург: Ультра Принт, 2012. – 98 с.
11. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные ауто-антитела и проблемы наномедицины). – М.: Миклош, 2011. – 218 с.
12. Маснавиева Л.Б., Кудасева И.В., Ефимова Н.В. Уровни специфических аутоантител и риски формирования патологических процессов в условиях ингаляционного воздействия химических веществ // *Гигиена и санитария*. – 2015. – Т. 94, № 7. – С. 106–110.
13. Malek T.R. The biology of interleukin-2 // *Annu. Rev. Immunol.* – 2008. – № 26. – P. 453–479. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357
14. Gaffen S.L., Liu K.D. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications // *Cytokine*. – 2004. – Vol. 28, № 3. – P. 109–123. DOI: 10.1016/j.cyto.2004.06.010
15. IL-2 mediates adjuvant effect of dendritic cells / F. Granucci, D.M. Andrews, M.A. Degli-Esposti, P. Ricciardi-Castagnoli // *Trends Immunol.* – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 169–171. DOI: 10.1016/s1471-4906(02)02187-7

16. Yanagawa Y., Iwabuchi K., Ono K. Co-operative action of interleukin-10 and interferon-gamma to regulate dendritic cell functions // *Immunology*. – 2009. – Vol. 127, № 3. – P. 345–353. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02986.x
17. IFN-gamma production by alloantigen-reactive regulatory T cells is important for their regulatory function in vivo / B. Sawitzki, C.I. Kingsley, V. Oliveira, M. Karim, M. Herber, K.J. Wood // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 201, № 12. – P. 1925–1935. DOI: 10.1084/jem.20050419
18. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.
19. Ozdemir C., Akdis M., Akdis C.A. T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation // *Clin. Exp. Allergy*. – 2009. – Vol. 39, № 5. – P. 626–639.
20. Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б. Сравнительный анализ иммунологических показателей у подростков с разной ответной реакцией на формальдегид // *Российский иммунологический журнал*. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 115–117.
21. Formaldehyde-Induced Aggravation of Pruritus and Dermatitis Is Associated with the Elevated Expression of Th1 Cytokines in a Rat Model of Atopic Dermatitis / R.T. Han, S.K. Back, H. Lee, J.H. Lee, H. Kim, H.J. Kim, H.S. Na // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 12. – P. e0168466. DOI: 10.1371/journal.pone.0168466

Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В. Влияние ингаляционной нагрузки формальдегидом на уровень цитокинов у подростков промышленных центров // *Анализ риска здоровью*. – 2020. – № 2. – С. 110–116. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.12

UDC 614.71:612.017.1-053.6

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.12.eng

Read  
online



## INFLUENCE EXERTED BY INHALATION BURDEN WITH FORMALDEHYDE ON CYTOKINES LEVEL IN TEENAGERS LIVING IN INDUSTRIAL CENTERS

**L.B. Masnavieva, I.V. Kudaeva**

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 12 a the 3rd micro-district, Angarsk, 665827, Russian Federation

*The atmospheric air is polluted with formaldehyde and it exerts negative influence on population health; first of all, the immune system suffers as it is the most sensitive to impacts exerted by environmental factors. Our research goal was to examine levels of specific auto-antibodies and cytokines in teenagers depending on an individual inhalation burden with formaldehyde. We calculated a personified hazard index of inhalation exposure to formaldehyde for each school student. A formula for its calculation included data on air pollution with formaldehyde inside school rooms and teenagers' homes, the atmospheric air pollution, anthropometric and spirometry data, as well as data on school students' daily regime. We examined cytokines and specific auto-antibodies in blood serum of teenagers as these two parameters reflected the immune system state. We revealed correlations between a hazard quotient for exposure to formaldehyde and contents of auto-antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I and to Fc-fragment of IgG, levels of interleukin-2, alpha- and gamma-interferon. We also detected that a share of people with elevated immune reactivity of auto-antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I and to Fc-fragment of IgG increased as the hazard quotient for exposure to formaldehyde grew. Correlations between the examined parameters of the immune system grew in their strength and number and it proved that pro- and anti-inflammatory processes became more conjugated under inhalation exposure to formaldehyde that was higher than the reference level. Teenagers with their hazard quotient for exposure to formaldehyde was higher than 1 tended to have lower concentrations of interleukin-2, alpha- and gamma-interferons, and there was strain in their system of pro- and anti-inflammatory processes as inhalation burden with formaldehyde became greater.*

**Key words:** air pollution, inhalation load, formaldehyde, adolescents, the immune system, interleukins, interferons, autoantibodies.

© Masnavieva L.B., Kudaeva I.V., 2020

**Lyudmila B. Masnavieva** – Candidate of Biological Sciences, senior researcher at the laboratory for immunological, biochemical, molecular and genetic research in hygiene (e-mail: Masnavieva\_Luda@mail.ru, tel.: +7 (964) 657-11-62; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>).

**Irina V. Kudaeva** – Associate Professor, Deputy Director for Research, Head of the clinical and diagnostic laboratory (e-mail: Kudaeva\_Irina@mail.ru; tel.: +7 (914) 003-19-76; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>).

## References

1. Vyalkov A.I., Bobrovnikskii I.P., Rakhmanin Yu.A., Razumov A.N. Puti sovershenstvovaniya organizatsii zdorovookhraneniya v usloviyakh rastushchikh ekologicheskikh vyzovov bezopasnosti zhizni i zdorov'yu naseleniya [Ways of improving the health organization in the conditions of growing ecological challenges of life safety and population health]. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*, 2017, no. 1, pp. 24–41 (in Russian).
2. Trifonova T.A., Martsev A.A. Otsenka vliyaniya zagryazneniya atmosfornogo vozdukha na zaboлеваemost' naseleniya Vladimirskoi oblasti [Assessing the impact of air pollution on public health Vladimir region]. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 4, pp. 14–18 (in Russian).
3. Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Vliyanie kontaminatsii formal'degidom na pokazateli immunnnoi sistemy u detei [Formaldehyde contamination influence on immune system in children]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk. Sotsial'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki*, 2014, vol. 16, no. 5–2, pp. 702–704 (in Russian).
4. Urman R., McConnell R., Islam T., Avol E.L., Lurmann F.W., Vora H., Linn W.S., Rappaport E.B. [et al.]. Associations of children's lung function with ambient air pollution: joint effects of regional and near-roadway pollutants. *Thorax*, 2014, vol. 69, no. 6, pp. 540–547. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203159
5. Askarov R.A., Askarova Z.F., Karelin A.O. Otsenka dinamiki zagryazneniya atmosfornogo vozdukha ot statsionarnykh istochnikov v regionakh respublik Bashkortostan [The evaluation of dynamics of pollution of atmospheric air by stationary sources in the regions of the Republic of Bashkortostan]. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*, 2016, vol. 60, no. 4, pp. 192–198 (in Russian). DOI: 10.18821/0044-197X-2016-60-4-192-198
6. Dolgikh O.V., Predeina R.A., Dianova D.G. Experimental assessment of phenol influence on immunoregulation ex vivo. *Health Risk Analysis*, 2014, no. 1, pp. 83–87 (in Russian). DOI: 10.21668/health.risk/2014.1.10.eng
7. Review of the Environmental Protection Agency's Draft IRIS Assessment of Formaldehyde Purchase Options. Washington, D.C., The national academies press Publ., 2011, 194 p.
8. Zhai L., Zhao J., Xu B., Deng Y., Xu Z. Influence of indoor formaldehyde pollution on respiratory system health in the urban area of Shenyang, China. *Afr. Health. Sci.*, 2013, no. 1, pp. 137–143. DOI: 10.4314/ahs.v13i1.19
9. Zinchenko N.A. Features of indoor air pollution. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*, 2013, no. 22, pp. 59–62 (in Russian).
10. Egorova V.N., Babachenko I.V., Degtyareva M.V., Popovich A.M. Interleukin-2: obobshchennyy opyt klinicheskogo primeneniya [Interleukin-2: synthesis of clinical experience]. Sankt-Peterburg, Ul'tra Print Publ., 2012, 98 p. (in Russian).
11. Poletaev A.B. Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye auto-antitela i problemy nanomeditsiny) [Physiological immunology (natural auto-antibodies and nanomedicine problems)]. Moscow, Miklosh Publ., 2011, 218 p. (in Russian).
12. Masnavieva L.B., Kudaeva I.V., Efimova N.V. The levels of specific autoantibodies and risks for the formation of pathological processes in conditions of inhalation exposure to chemicals. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 7, pp. 106–110 (in Russian).
13. Malek T.R. The biology of interleukin-2. *Annual Review of Immunology*, 2008, vol. 26, pp. 453–479. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357
14. Gaffen S.L., Liu K.D. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. *Cytokine*, 2004, vol. 28, no 3, pp. 109–123. DOI: 10.1016/j.cyto.2004.06.010
15. Granucci F., Andrews D.M., Degli-Esposti M.A., Ricciardi-Castagnoli P. IL-2 mediates adjuvant effect of dendritic cells. *Trends Immunology*, 2002, vol. 23, no. 4, pp. 169–171. DOI: 10.1016/s1471-4906(02)02187-7
16. Yanagawa Y., Iwabuchi K., Onoé K. Co-operative action of interleukin-10 and interferon-gamma to regulate dendritic cell functions. *Immunology*, 2009, vol. 127, no. 3, pp. 345–353. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02986.x
17. Sawitzki B., Kingsley C.I., Oliveira V., Karim M., Herber M., Wood K.J. IFN-gamma production by alloantigen-reactive regulatory T cells is important for their regulatory function in vivo. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 201, no. 12, pp. 1925–1935. DOI: 10.1084/jem.20050419
18. Simbirtsev A.S. Tsitokiny: klassifikatsiya i biologicheskie funktsii [Cytokines: classification and biologic functions]. *Tsitokiny i vospalenie*, 2004, vol. 3, no. 2, pp. 16–22 (in Russian).
19. Ozdemir C., Akdis M., Akdis C.A. T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation. *Clinical & Experimental Allergy*, 2009, vol. 39, no. 5, pp. 626–639.
20. Kudaeva I.V., Masnavieva L.B. The comparative analysis of immunological indicators in teenagers with different response to formaldehyde. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 115–117 (in Russian).
21. Han R.T., Back S.K., Lee H., Lee J.H., Kim H., Kim H.J., Na H.S. Formaldehyde-Induced Aggravation of Pruritus and Dermatitis Is Associated with the Elevated Expression of Th1 Cytokines in a Rat Model of Atopic Dermatitis. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 12, pp. e0168466. DOI: 10.1371/journal.pone.0168466

Masnavieva L.B., Kudaeva I.V. Influence exerted by inhalation burden with formaldehyde on cytokines level in teenagers living in industrial centers. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 110–116. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.12.eng

Получена: 05.12.2019

Принята: 03.06.2020

Опубликована: 30.06.2020