

Научная статья

РИСК ФОРМИРОВАНИЯ ДИСБАЛАНСА ПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ АЭРОГЕННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ БЕНЗ(А)ПИРЕНОМ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РОССИИ**О.В. Долгих, Н.А. Никоношина**

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

Климатогеографические детерминанты Арктической зоны способны усугублять действие антропогенных химических факторов и индуцировать нарушения здоровья детского населения даже при низких уровнях их экспозиции.

Обследован 1291 ребенок в возрасте 3–6 лет. Группа А: 608 детей, проживающих на урбанизированной территории Арктической зоны. Группа В: 204 ребенка на условно чистой территории Арктической зоны. Группа С: 308 детей на урбанизированной территории средней широты. Группа D: 171 ребенок на условно чистой территории средней широты. Определение содержания бенз(а)пирена в атмосферном воздухе и в крови проводили методом ВЭЖХ. Определение T- (CD3⁺) и В-лимфоцитов (CD19⁺) – методом проточной цитофлюориметрии.

Условия аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном (0,6 ПДК_{сс}) детей в Арктической зоне при его поступлении в дозе 7,11·10⁻³ мкг/(кг·день) приводят к формированию контаминации крови бенз(а)пиреном, снижению содержания T-лимфоцитов (CD3⁺) (OR (CI) = 2,99 (2,00–4,46); RR (CI) = 1,94 (1,47–2,56); p = 0,024) на фоне гиперэкспрессии В-лимфоцитов (CD19⁺) (OR (CI) = 2,55 (1,83–3,56); RR (CI) = 1,68 (1,36–2,06); p = 0,019) и IgG к бенз(а)пирену (OR (CI) = 53,33 (27,56–103,20); RR (CI) = 15,11 (8,24–27,72); p = 0,001) по отношению к детям на условно чистой территории (p < 0,05). Аналогичные нарушения формируются у детей при поступлении бенз(а)пирена в дозе 87,6·10⁻³ мкг/(кг·день) при его аэрогенной экспозиции (7,4 ПДК_{сс}) в условиях средней широты (p > 0,05).

Таким образом, у детей, проживающих в Арктической зоне в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в среднесуточной дозе 7,11·10⁻³ мкг/(кг·день), формируется повышенный риск дисбаланса популяционного состава лимфоцитов по критерию основных кластеров клеточной дифференцировки (CD3⁺ и CD19⁺; RR = 1,68–1,94; p = 0,024–0,019) и специфической сенсibilизации (IgG к бенз(а)пирену; RR = 15,11; p = 0,001), сопоставимый с эффектами экспозиции бенз(а)пирена в среднесуточной дозе 87,6·10⁻³ мкг/(кг·день) на территории умеренных широт, что подтверждает гипотезу потенцирования действия техногенных химических факторов особыми климатогеографическими условиями (пониженная среднегодовая температура и фотопериодическая асимметрия), аддитивный эффект которых индуцирует ранние проявления патологических фенотипов нарушений здоровья детского населения даже при низких уровнях экспозиции бенз(а)пиреном.

Ключевые слова: бенз(а)пирен, аэрогенная экспозиция, иммунитет, лимфоциты, Арктика, дети, IgG к бенз(а)пирену, сенсibilизация.

Техногенные химические факторы оказывают негативное воздействие на состояние здоровья населения. Их хроническое воздействие обуславливает ранние дезадаптационные иммунологические и нейрогуморальные нарушения гомеостаза, что повышает риск развития экологически зависимых патологий в перспективе [1]. Бенз(а)пирен является одним из наиболее распространенных загрязняющих веществ в окружающей среде. Это вещество 1-го класса

опасности с выраженными иммунотоксическими и канцерогенными свойствами, характеризующееся высокой степенью биоаккумуляции [2].

Однако воздействие любых техногенных факторов не является изолированным. Оно реализуется на фоне определенных климатогеографических условий конкретных территорий, которые могут усугублять токсическое действие гаптенных [3, 4]. Так, территория Арктической зоны характеризуется экс-

© Долгих О.В., Никоношина Н.А., 2023

Долгих Олег Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

Никоношина Наталья Алексеевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и аллергологии, аспирант (e-mail: nat08.11@yandex.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7271-9477>).

тремальными климатогеографическими условиями с пониженной температурой воздуха в течение всего года (длительная морозная зима и короткое прохладное лето) и выраженной фотопериодической сезонной асимметрией («полярный день» – в весенне-летний период, «полярная ночь» – в осенне-зимний период), что без учета техногенной нагрузки значительно снижает адаптационный потенциал и обуславливает развитие так называемого «синдрома полярного напряжения», или «северного стресса» [5].

При этом сочетанное воздействие неблагоприятных климатогеографических детерминант и техногенных факторов в Арктической зоне обуславливает ранние нарушения состояния здоровья населения даже при содержании тех или иных веществ в атмосферном воздухе данной территории в пределах гигиенических нормативов [6]. Кроме того, дети дошкольного возраста подвержены влиянию внешнесредовых факторов различной природы в гораздо большей степени, чем взрослые, что обусловлено несовершенством адаптационных и детоксикационных систем организма [7].

Иммунная система играет важнейшую роль в защитно-адаптивных реакциях организма, определяет его интегральную реактивность в модифицированных условиях среды, становясь первичной мишенью при воздействии климатогеографических и техногенных факторов. Следовательно, изменения популяционного состава лимфоцитов могут являться ранними информативными маркерами сочетанного воздействия стрессорных факторов различной природы, характеризующими нарушения врожденного (NK-клетки) и адаптивного (Т- и В-лимфоциты) иммунного ответа [8, 9].

Следовательно, проведение комплексной сравнительной оценки популяционного состава лимфоцитов и специфической сенсibilизации у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в Арктической зоне и на территории средней широты, является актуальным аспектом разработки системы индикаторных показателей ранних нарушений состояния здоровья детей, формирующихся в условиях техногенной нагрузки на территориях с особыми климатогеографическими условиями.

Цель исследования – выполнить сравнительную оценку популяционного состава лимфоцитов и специфической сенсibilизации у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в Арктической зоне Российской Федерации.

Материалы и методы. Выполнено клинко-лабораторное обследование 1291 ребенка в возрасте от 3 до 6 лет. Обследованный контингент разделен на четыре группы по критериям уровня аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном и климатогеографических особенностей территорий проживания. В группу А включены 608 детей, проживающие на промышленно развитой территории в Арктической зоне (69° с.ш.) в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном.

Группу В составили 204 ребенка, проживающие на условно чистой территории Арктической зоны (69° с.ш.). В группу С включены 308 детей, проживающих на промышленно развитой территории средней широты (56° с.ш.) в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном. Группу D составил 171 ребенок, проживающий на условно чистой территории средней широты (51° с.ш.).

Исследование выполнено с соблюдением этических требований Хельсинкской декларации ВМА 2000 г. и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. Исследование одобрено ЛЭК ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол № 23 от 20.12.2021). Для участников исследования было получено информированное согласие.

Определение содержания бенз(а)пирена в атмосферном воздухе территорий проживания обследованного контингента (А, В, С, D) проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе Agilent 1200 (Agilent Technologies Inc., США) в соответствии с МУК 4.1.1273-03 «Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в атмосферном воздухе и воздухе рабочей зоны методом ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием».

Определение концентрации бенз(а)пирена в крови детей проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе Agilent 1200 (Agilent Technologies Inc., США) в соответствии с МУК 4.1.3040-12 «Определение массовой концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии».

Изучение популяционного состава лимфоцитов у обследованных детей по критерию содержания Т-(CD3⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺) и NK-клеток проводили методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием универсальной программы CellQuestPro.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов описательной математической статистики и реализована с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Характер распределения данных в обследованных выборках анализировали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки уровня достоверности различий полученных данных применяли параметрический *t*-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных или *U*-критерий Манна – Уитни для значений показателей с ненормальным распределением. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического (\bar{X}) и стандартной ошибки (SE) значений проанализированных показателей. Для оценки связи исследуемых ответов с воздействием фактора рассчитывали отношение шансов

(OR), относительный риск (RR) и их 95%-ные доверительные интервалы (CI). Для установления причинно-следственной связи между экспозицией бенз(а)пиреном и выявленными ответами организма применяли методику парного регрессионного анализа с расчетом коэффициента детерминации R^2 . Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По результатам сравнительной гигиенической оценки качества атмосферного воздуха на территориях проживания обследованных детей установлено, что содержание бенз(а)пирена на урбанизированной территории в Арктической зоне составляет 0,6 ПДК_{сс}, на условно чистой территории данного региона – 0,01 ПДК_{сс}; на урбанизированной территории средней широты – 7,4 ПДК_{сс}, на условно чистой территории средней широты – 0,7 ПДК_{сс}¹. Следовательно, качество атмосферного воздуха на территории проживания детей группы С характеризуется превышением гигиенических нормативов по содержанию бенз(а)пирена, в то время как на территориях А, В, D качество атмосферного воздуха соответствует требованиям санитарно-эпидемиологических правил и нормативов. Среднесуточная доза экспозиции бенз(а)пиреном при ингаляционном воздействии с атмосферным воздухом детского населения промышленно развитой территории в Арктической зоне (группа А) в 60,3 раза превышает аналогичный показатель у детей, проживающих на условно чистой территории данного региона (группа В) ($p = 0,001$) на фоне 12,3-кратного снижения по отношению к значению, выявленному у детского населения промышленного центра на территории средней широты (группа С) ($p = 0,001$), и 1,2-кратного снижения по отношению к детям, проживающим на условно чистой территории данного региона (группа D).

Среднесуточная доза экспозиции бенз(а)пиреном при ингаляционном воздействии с атмосферным

воздухом детского населения промышленно развитой территории средней широты (группа С) в 12,3 раза превышает аналогичный показатель у детей, проживающих на промышленно развитой территории в Арктической зоне (группа А), и в 38,2 раза – у детей, проживающих на условно чистой территории средней широты (группа D) ($p = 0,001$) (табл. 1).

В результате выполненного химико-аналитического исследования крови детского населения Арктической зоны установлено, что уровень контаминации крови бенз(а)пиреном у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном (группа А), в 1,8 раза превышает значение данного показателя у детей, проживающих на условно чистой территории данного региона (группа В) ($p = 0,049$). В свою очередь, концентрация бенз(а)пирена в крови детского населения промышленно развитой территории средней широты (группа С) в 2,2 раза превышает аналогичное значение у детей на соответствующей условно чистой территории (группа D) ($p = 0,013$). При этом уровень контаминации крови бенз(а)пиреном у детей группы А, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в среднесуточной дозе $7,11 \cdot 10^{-3}$ мкг/(кг·день) на фоне пониженной среднегодовой температуры и фотопериодической асимметрии в Арктической зоне, является сопоставимым с аналогичным показателем у детей группы С, проживающих в условиях внешнесредового воздействия бенз(а)пирена в среднесуточной дозе $87,6 \cdot 10^{-3}$ мкг/(кг·день) на территории умеренного климатического пояса с циркадным ритмом естественной освещенности.

В результате проведенного иммунологического обследования детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном, выявлены изменения популяционного состава лимфоцитов по критерию содержания Т- и В-клеток, реализующиеся на фоне специфической гиперсенсibilизации к данному ПАУ (табл. 2).

Таблица 1

Среднесуточные дозы аэрогенной экспозиции и уровень контаминации крови бенз(а)пиреном у детей, проживающих в Арктической зоне и на территории средней широты

Группа А, <i>n</i> = 608	Группа В, <i>n</i> = 204	Группа С, <i>n</i> = 308	Группа D, <i>n</i> = 171
<i>Суточные дозы бенз(а)пирена при ингаляционном воздействии с атмосферным воздухом, мкг/(кг·день)</i>			
$7,11 \cdot 10^{-3}$	$1,18 \cdot 10^{-4}$	$8,76 \cdot 10^{-2}$	$2,29 \cdot 10^{-3}$
<i>Концентрация бенз(а)пирена в крови, мкг/дм³ (референтный уровень – 0 мкг/дм³)</i>			
$0,002244 \pm 0,000416$	$0,001277 \pm 0,000258$	$0,00242 \pm 0,000378$	$0,001094 \pm 0,000382$

¹ О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2018 г.: Государственный доклад. – М.: Минприроды России; НПП «Кадастр», 2019; Состояние загрязнения атмосферы в городах на территории России за 2017 г.: Ежегодник. – СПб., 2018; Об утверждении Программы комплексного развития транспортной инфраструктуры муниципального образования «Город Дудинка»: решение Дудинского городского совета депутатов от 14.09.2017 № 10-0358 [Электронный ресурс] // Официальный сайт правовой информации города Дудинки. – URL: http://www.pravodudinka.ru/download/rgs/rgs_2017-09-14_10-0358.pdf (дата обращения: 25.07.2023).

Иммунный профиль детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в Арктической зоне и на территории средней широты

Группа А, n = 608	Группа В, n = 204	p (A/B)	Группа С, n = 308	Группа D, n = 171	p (C/D)
<i>CD3⁺-лимфоциты, % (референтный уровень – 55–84 %)</i>					
66,00 ± 1,02	70,42 ± 1,62	0,024	67,07 ± 1,92	72,71 ± 1,93	0,039
<i>CD19⁺-лимфоциты, % (референтный уровень – 6–25 %)</i>					
16,63 ± 0,73	13,09 ± 0,65	0,019	16,01 ± 0,61	14,04 ± 0,77	0,046
<i>IgG к бенз(а)пирену, усл. ед. (референтный уровень – 0–0,3 усл. ед.)</i>					
0,204 ± 0,019	0,080 ± 0,005	0,001	0,196 ± 0,02	0,074 ± 0,01	0,001

Примечание: p (A/B) – уровень значимости различий между группами А и В; p (C/D) – уровень значимости различий между группами С и D.

Клеточный иммунный профиль 52,6 % (320) детей в группе А и 79,9 % (246) детей в группе С характеризуется снижением содержания Т-лимфоцитов (CD3⁺) по отношению к значениям в группах сравнения В (*OR (CI) = 2,99 (2,00–4,46); RR (CI) = 1,94 (1,47–2,56); p = 0,024*) и D (*OR (CI) = 15,99 (10,01–25,51); RR (CI) = 4,01 (2,95–5,45); p = 0,039*) соответственно. Значение данного показателя у детей, проживающих в Арктической зоне (группы А и В), незначительно снижено по отношению к таковому у детей, проживающих в умеренных широтах (группы С и D) (*p (A/C) = 0,623; p (B/D) = 0,367*). Минимальное содержание CD3⁺-лимфоцитов отмечается в группе детей, проживающих в условиях низкодозовой (7,11·10⁻³ мкг/(кг·день)) аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в Арктической зоне (группа А), максимальное значение – у детей, проживающих на условно чистой территории средней широты (группа D).

Напротив, у 56,1 % (341) детей в группе А и 53,3 % (164) детей в группе С, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном, установлено достоверное повышение содержания В-лимфоцитов (CD19⁺) по отношению к группам В (*OR (CI) = 2,55 (1,83–3,56); RR (CI) = 1,68 (1,37–2,07); p = 0,019*) и D (*OR (CI) = 1,49 (1,02–2,17); RR (CI) = 1,23 (1,01–1,50); p = 0,046*) соответственно. При этом значение данного показателя у детей группы А, проживающих в условиях низкодозовой аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в Арктической зоне, незначительно повышено по отношению к соответствующему значению в группе детей С, проживающих в условиях высокодозовой аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном на территории средней широты (*p = 0,521*). Однако у детей в группе В, проживающих на условно чистой территории в Арктической зоне, наблюдается незначительное снижение содержания В-лимфоцитов (CD19⁺) по отношению к аналогичной группе на территории средней широты (группа D) (*p = 0,348*). Максимальное содержание В-лимфоцитов (CD19⁺) отмечается у детей, проживающих в условиях низкодозовой аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в Арктической зоне (группа А), минимальное значение – у детей, проживающих на условно чистой территории средней широты (группа D).

Иммунный профиль 73 % (444) детей в группе А и 93,2 % (287) детей в группе С отличается повышенным уровнем специфического IgG к бенз(а)пирену по отношению к референтному уровню (0–0,3 усл. ед.), группам сравнения В (*OR (CI) = 53,33 (27,56–103,20); RR (CI) = 15,11 (8,24–27,72); p = 0,001*) и D (*OR (CI) = 453,73 (167,94–1225,84); RR (CI) = 31,86 (13,42–75,62); p = 0,001*) соответственно, что указывает на формирование специфической гиперсенсibilизации на промышленно развитых территориях (*p = 0,001*). При этом уровень IgG к бенз(а)пирену, выявленный в условиях аэрогенной экспозиции данным ПАУ в среднесуточной дозе 7,11·10⁻³ мкг/(кг·день) в Арктической зоне (группа А), не только является сопоставимым с его содержанием при воздействии данного гаптена в среднесуточной дозе 87,6·10⁻³ мкг/(кг·день) на территории умеренных широт (группа С), но и незначительно превышает его (*p = 0,77*). Однако регрессионный анализ данных в модели зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» показал, что связь повышения IgG к бенз(а)пирену как маркера эффекта с повышением уровня контаминации крови бенз(а)пиреном (маркер экспозиции) в случае высокодозовой экспозиции бенз(а)пиреном на территории средней широты является более тесной (*R² = 0,92; p = 0,001*), чем при низкодозовой экспозиции в условиях Арктической зоны (*R² = 0,87; p = 0,001*) (табл. 3).

Полученные результаты, свидетельствующие о достоверном снижении адаптивного клеточного иммунитета по критерию Т-лимфоцитов (CD3⁺) на фоне гиперпродукции специфического IgG к бенз(а)пирену, сопряженной с избыточным содержанием В-лимфоцитов (CD19⁺) у детей в группах А и С, проживающих на урбанизированных территориях, по отношению к детям в группах В и D, проживающих на условно чистых территориях, указывают на признаки угнетения и истощения клеточного эффекторного иммунитета, ассоциированные с формированием специфической гаптенной гиперсенсibilизации в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном.

Реализация иммуотропного эффекта бенз(а)пирена сопряжена с его связыванием с арилуглеводородным рецептором AhR и последующей активацией фермента цитохрома P450 CYP1A, участвующего

Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта»

Маркер экспозиции	Маркер эффекта	Направление изменения показателя	b_0	b_1	F	p	R^2
Бенз(а)пирен	<i>Группа А + В</i>						
	IgG к бенз(а)пирену	Повышение	-1,835	24,339	3154,24	0,001	0,874
	<i>Группа С + D</i>						
	IgG к бенз(а)пирену	Повышение	-0,954	-29,661	4126,32	0,001	0,920

в детоксикации и элиминации ПАУ и их метаболитов. Однако активация данного фермента приводит к образованию более токсичных метаболитов бенз(а)пирена, а именно бенз(а)пирен-7,8-диол-9,10-эпоксида (BPDE) – соединения с более выраженными канцерогенными и иммунотоксическими свойствами, нарушающего баланс процессов пролиферации и запрограммированной гибели лимфоцитов [10]. Кроме того, CYP1A-опосредованный метаболизм ПАУ приводит к образованию активных форм кислорода на фоне угнетения экспрессии редокс-чувствительного транскрипционного фактора антиоксидантной защиты Nrf2 и, как следствие, развитию оксидативного стресса, что также может быть причиной угнетения иммунного ответа [11]. При этом бенз(а)пирен может напрямую влиять на процессы иммунной регуляции, нарушая процессы Ca^{2+} -зависимой передачи сигналов между иммунными клетками. Избыточные концентрации бенз(а)пирена способствуют активации протеинкиназы (РТК) и последующему инозитолтрифосфат (ИТЗ)-зависимому аномальному высвобождению свободных ионов Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума на фоне угнетения аденилатциклаза-цАМФ (АС-сАМФ)-сигнального пути, что приводит к снижению уровня экспрессии ядерных транскрипционных факторов NF- κ B и CREB, регулирующих процессы воспаления, апоптоз, бактериолизис и фагоцитоз [12, 13].

Несмотря на то, что бенз(а)пирен является гаптеном с выраженными иммуносупрессивными свойствами, установлена его роль в аллергизации и развитии специфической гиперсенситизации на фоне компенсаторной активации гуморального звена иммунного ответа. Так, в данном исследовании показано, что иммунный профиль детей, проживающих в условиях избыточной экспозиции бенз(а)пиреном, характеризуется избыточной продукцией специфического IgG к бенз(а)пирену при одновременном повышении уровня антител классов IgG и IgA, а также процентного содержания предшественников плазматических клеток – В-лимфоцитов (CD19⁺). Реализация сенсibiliзирующих свойств бенз(а)пирена также сопряжена с его связыванием с AhR-рецептором, играющим важную роль в модуляции иммунного ответа, что запускает как провоспалительные, так и противовоспалительные процессы [14]. Активация AhR-рецептора различными ПАУ носит провоспалительный характер, что вызывает гиперсекрецию слизи, нарушение регуляции антигенпрезентирующих клеток, миграцию клеток Лангерганса, активацию эффекторных Т-лимфоцитов, а также гиперэкспрессию цитокинов IL-5, IL-13 и IL-17, усиление IgE-опосредованного высвобождения гис-

тамина, а также продукции IL-4 базофилами. Воздействие бенз(а)пирена может усиливать дегрануляцию тучных клеток и последующее высвобождение гистамина, усугубляя симптомы, характерные для бронхиальной астмы. Кроме того, экспозиция бенз(а)пиреном может усугубить вызванные аллергенами клещей симптомы аллергического дерматита, усиливая интенсивность Th2-зависимого иммунного ответа. При этом связывание ПАУ с AhR-рецепторами дендритных клеток связано с угнетением продукции ряда провоспалительных цитокинов эффекторными Т-клетками и, напротив, активацией противовоспалительных опухолестимулирующих M2-макрофагов, продуцирующих факторы роста и репарации тканей TGF- β и IL-10 [15, 16].

В свою очередь, постоянное проживание в экстремальных климатогеографических условиях Арктической зоны, даже без учета техногенной нагрузки, приводит к значительному снижению адаптационных резервов человека, в основе которых лежат неспецифические филогенетически запрограммированные стереотипные реакции, которые влияют на гомеостаз организма в нестабильных условиях окружающей среды. Истощение адаптационного потенциала организма в таких условиях может стать причиной развития так называемого «синдрома полярного напряжения», или «северного стресса», характеризующегося нарушениями метаболизма, детоксикацией, эндокринными и неврологическими нарушениями, десинхронизацией биоритмов и иммуносупрессией [5, 17].

Стоит отметить, что иммунотоксические свойства бенз(а)пирена ранее подробно описаны в обзорных и экспериментальных исследованиях [10, 18, 19], однако в литературе нет сведений о модификации его действия в условиях воздействия дополнительных стрессовых факторов – низкой температуры и особого светового режима. Также имеются отдельные отечественные работы о нарушениях иммунного профиля в экстремальных климатогеографических условиях Арктической зоны, однако они затрагивают преимущественно взрослый контингент – местное население и вахтовых рабочих [9, 20], в то время как особенности иммунного статуса детского населения северных территорий остаются менее изученными.

Важно отметить, что изменения содержания Т- и В-лимфоцитов, а также уровня продукции IgG к бенз(а)пирену, выявленные в условиях аэрогенной экспозиции данным ПАУ в среднесуточной дозе $7,11 \cdot 10^{-3}$ мкг/(кг·день) в Арктической зоне (группа А), сопоставимы при воздействии данного гаптена в среднесуточной дозе $87,6 \cdot 10^{-3}$ мкг/(кг·день) на территории умеренных широт (группа С), что подтвер-

ждает гипотезу о том, что экстремальные климато-географические факторы усугубляют действие полициклических ароматических углеводородов и индуцируют нарушения здоровья детского населения даже при низкодозовой их экспозиции.

Выводы. По результатам сравнительной гигиенической оценки качества атмосферного воздуха на территориях проживания обследованных детей установлено, что уровень экспозиции бенз(а)пиреном на урбанизированной территории в Арктической зоне составляет 0,6 ПДК_{сс}, на условно чистой территории в Арктической зоне – 0,01 ПДК_{сс}, на урбанизированной территории средней широты – 7,4 ПДК_{сс}, на условно чистой территории средней широты – 0,7 ПДК_{сс}. Уровень контаминации крови бенз(а)пиреном у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции данным ПАУ в среднесуточной дозе $7,11 \cdot 10^{-3}$ мкг/(кг·день) на урбанизированной территории Арктической зоны (группа А), в 1,8 раза превышает его значение у детей на условно чистой территории данного региона (группа В) ($p < 0,05$) и является сопоставимым со значением, выявленным у детей, проживающих в условиях внешнесредового воздействия бенз(а)пирена в среднесуточной дозе $87,6 \cdot 10^{-3}$ мкг/(кг·день) на территории средней широты. Клеточный иммунный профиль детского населения урбанизированной территории в Арктической зоне (группа А) характеризуется признаками угнетения его Т-клеточного компонента ($OR (CI) = 2,99 (2,00-4,46)$; $RR (CI) = 1,94 (1,47-2,56)$; $p = 0,024$), а гуморальный – специфической гиперсенсибилизацией по критерию IgG к бенз(а)пирену ($OR (CI) = 53,33 (27,56-103,20)$; $RR (CI) = 15,11 (8,24-27,72)$; $p = 0,001$), ассоциированной с избытком В-лимфоцитов

($OR (CI) = 2,55 (1,83-3,56)$; $RR (CI) = 1,68 (1,36-2,06)$; $p = 0,019$) по отношению к группе В, проживающей на условно чистой Арктической территории ($p < 0,05$). При этом низкодозовая аэрогенная экспозиция бенз(а)пиреном $7,11 \cdot 10^{-3}$ мкг/(кг·день) на урбанизированной территории Арктической зоны у детей сопряжена с высоким уровнем контаминации крови бенз(а)пиреном, что формирует повышенный риск $RR (1,68-15,11)$ формирования дисбаланса популяционного состава лимфоцитов (Т- и В-клетки) и специфической гиперсенсибилизации к бенз(а)пирену по критерию IgG, сопоставимого с аналогичными показателями у детей, проживающих в условиях внешнесредового воздействия бенз(а)пирена в среднесуточной дозе $87,6 \cdot 10^{-3}$ мкг/(кг·день) на территории умеренного климатического пояса с циркадным ритмом естественной освещенности (группа С) ($p > 0,05$), что подтверждает способность неблагоприятных климатогеографических факторов потенцировать негативные эффекты ПАУ. Таким образом, выявленные изменения популяционного состава лимфоцитов (CD3⁺- и CD19⁺-кластеры клеточной дифференцировки) и специфические реакины (IgG к бенз(а)пирену) отражают риск развития нарушений иммунорегуляции и могут использоваться в качестве индикаторных для задач диагностики и профилактики нарушений здоровья у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в Арктической зоне России.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Environmental pollutants and the immune response / T. Suzuki, T. Hidaka, Y. Kumagai, M. Yamamoto // *Nat. Immunol.* – 2020. – Vol. 21, № 12. – P. 1486–1495. DOI: 10.1038/s41590-020-0802-6
2. Benzo[a]pyrene induces NLRP1 expression and promotes prolonged inflammasome signaling / R. Kohno, Y. Nagata, T. Ishihara, C. Amma, Y. Inomata, T. Seto, R. Suzuki // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1154857. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1154857
3. Ilardo M., Nielsen R. Human adaptation to extreme environmental conditions // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2018. – Vol. 53. – P. 77–82. DOI: 10.1016/j.gde.2018.07.003
4. Методические подходы к оценке риска здоровью населения в условиях сочетанного воздействия климатических факторов и обусловленного ими химического загрязнения атмосферы / П.З. Шур, А.А. Хасанова, М.Ю. Цинкер, Н.В. Зайцева // *Анализ риска здоровью.* – 2023. – № 2. – С. 58–68. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.05
5. Петрова П.Г. Эколого-физиологические аспекты адаптации человека к условиям севера // *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки.* – 2019. – № 2 (15). – С. 29–38. DOI: 10.25587/SVFU.2019.2 (15).31309
6. Карпин В.А., Гудков А.Б., Шувалова О.И. Анализ воздействия климатотехногенного прессинга на жителей северной урбанизированной территории // *Экология человека.* – 2018. – Т. 25, № 10. – С. 9–14. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-10-9-14
7. Сетко Н.П., Сетко А.Г., Булычева Е.В. Адаптационная медицина детей и подростков: монография. – Оренбург: ОрГМУ, 2018. – 515 с.
8. Морозова О.С., Сергеева Т.Б., Щеголева Л.С. Клеточный иммунитет у женщин старшей возрастной группы, проживающих на Крайнем Севере // *Журнал медико-биологических исследований.* – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 235–240. DOI: 10.37482/2687-1491-Z014
9. Early life exposure to air pollution and cell-mediated immune responses in preschoolers / Y.-L. Deng, J.-Q. Liao, B. Zhou, W.-X. Zhang, C. Liu, X.-Q. Yuan, P.-P. Chen, Y. Miao [et al.] // *Chemosphere.* – 2022. – Vol. 286, Pt 3. – P. 131963. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.131963
10. Abd El-Fattah E.E., Abdelhamid A.M. Benzo[a]pyrene immunogenetics and immune archetype reprogramming of lung // *Toxicology.* – 2021. – Vol. 463. – P. 152994. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152994
11. AHR/ROS-mediated mitochondria apoptosis contributes to benzo[a]pyrene-induced heart defects and the protective effects of resveratrol / Y. Huang, J. Zhang, Y. Tao, C. Ji, S. Aniaqu, Y. Jiang, T. Chen // *Toxicology.* – 2021. – Vol. 462. – P. 152965. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152965
12. The toxic effects of benzo[a]pyrene on activated mouse T cells in vitro / S. Guan, Y. Huang, Z. Feng, L. Xu, Y. Jin, J. Lu // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 2017. – Vol. 39, № 3. – P. 117–123. DOI: 10.1080/08923973.2017.1299173

13. Immunotoxicity pathway and mechanism of benzo[a]pyrene on hemocytes of *Chlamys farreri* in vitro / F. Lei, Y. Tian, J. Miao, L. Pan, R. Tong, Y. Zhou // *Fish Shellfish Immunol.* – 2022. – Vol. 124. – P. 208–218. DOI: 10.1016/j.fsi.2022.04.009
14. The aryl hydrocarbon receptor in asthma: friend or foe? / O. Poulain-Godefroy, M. Bouté, J. Carrard, D. Alvarez-Simon, A. Tsiocopoulos, P. de Nadai // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 22. – P. 8797. DOI: 10.3390/ijms21228797
15. Benzo(a)pyrene Enhanced Dermatophagoides Group 1 (Der f 1) -Induced TGFβ1 Signaling Activation Through the Aryl Hydrocarbon Receptor-RhoA Axis in Asthma / E. Wang, W. Tu, D.C. Do, X. Xiao, S.B. Bhatti, L. Yang, X. Sun, D. Xu [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 643260. DOI: 10.3389/fimmu.2021.643260
16. Yanagisawa R., Koike E., Takano H. Benzo[a]pyrene aggravates atopic dermatitis-like skin lesions in mice // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2021. – Vol. 40, Suppl. 12. – P. S269–S277. DOI: 10.1177/096032712111036123
17. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике // *Известия Коми научного центра УрО РАН.* – 2017. – № 4 (32). – С. 33–40.
18. Маркеры иммунной регуляции у детей в условиях экспозиции алюминием / О.В. Долгих, К.Г. Старкова, И.Н. Аликина, Ю.А. Челакова, М.А. Гусельников, Н.А. Никоношина // *Вестник Пермского университета. Серия: Биология.* – 2019. – № 1. – С. 96–100. DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-96-100
19. Аликина И.Н., Долгих О.В. Модификация параметров жизнеспособности иммунцитов у детей, ассоциированная с сочетанным воздействием химических техногенных и экстремальных климатических факторов // *Анализ риска здоровью.* – 2021. – № 3. – С. 129–135. DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.12
20. Адаптивный иммунный статус у представителей различных социально-профессиональных групп жителей Европейского Севера Российской Федерации / Л.С. Щёголева, О.Е. Сидоровская, Е.Ю. Шашкова, М.В. Некрасова, С.Н. Балашова // *Экология человека.* – 2017. – Т. 24, № 10. – С. 46–51. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-10-46-51

Долгих О.В., Никоношина Н.А. Риск формирования дисбаланса популяционного состава лимфоцитов и специфической сенсибилизации у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в Арктической зоне России // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 4. – С. 68–75. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.06

UDC 613.6; 613.62; 575
DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.06.eng



Research article

THE RISK OF IMBALANCE IN THE POPULATION COMPOSITION OF LYMPHOCYTES AND SPECIFIC SENSITIZATION IN CHILDREN LIVING UNDER EXPOSURE TO AIRBORNE BENZO(A)PYRENE IN THE ARCTIC ZONE OF RUSSIA

O.V. Dolgikh, N.A. Nikonoshina

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,
82 Monastyrskaya St., Perm, 614045, Russian Federation

Climatic and geographical determinants of the Arctic zone can aggravate effects of technogenic chemical factors and induce health disorders in children even at low exposure levels.

1291 children aged 3–6 years were examined. Group A included 608 children living in an urbanized area in the Arctic zone. Group B consisted of 204 children from a conventionally clean area of the Arctic zone. Group C included 308 children from an urbanized middle latitude area. Group D consisted of 171 children from a conventionally clean middle latitude area. Benzo(a)pyrene levels in ambient air and in blood were determined by HPLC. Identification of T-(CD3⁺) and B-lymphocytes (CD19⁺) was carried out by flow cytometry.

Exposure to airborne benzo(a)pyrene (0.6 average daily MPL) in the Arctic zone in a daily dose equal to $7.11 \cdot 10^{-3}$ μg/(kg-day) results in blood of exposed children being contaminated with benzo(a)pyrene and in lower levels of T-lymphocytes (CD3⁺) (OR (CI) = 2.99 (2.00–4.46); RR (CI) = 1.94 (1.47–2.56); p = 0.024) against hyperexpression of B-lymphocytes (CD19⁺) (OR (CI) = 2.55 (1.83–3.56); RR (CI) = 1.68 (1.36–2.06); p = 0.019) and IgG to benzo(a)pyrene (OR (CI) = 53.33 (27.56–103.20); RR (CI) = 15.11 (8.24–27.72); p = 0.001) in comparison with children living on a conventionally clean territory (p < 0.05). Similar disorders are identified in children in case benzo(a)pyrene is introduced in a dose equal to $87.6 \cdot 10^{-3}$ μg/(kg-day) under airborne exposure (7.4 average daily MPL) in the middle-latitude zone (p > 0.05).

© Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A., 2023

Oleg V. Dolgikh – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

Natalya A. Nikonoshina – Junior Researcher at the Laboratory of Immunology and Allergology, post-graduate student (e-mail: nat08.11@yandex.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7271-9477>).

Thus, children who live in the Arctic zone and are exposed to airborne benzo(a)pyrene in an average daily dose equal to $7.11 \cdot 10^{-3}$ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{day})$ face an elevated risk of imbalance in the population composition of lymphocytes as per basic cell differentiation clusters (CD3+ and CD19+; RR = 1.68–1.94; $p = 0.024\text{--}0.019$) and specific sensitization (IgG to benzo(a)pyrene; RR = 15.11; $p = 0.001$). This risk is comparable with effects of exposure to airborne benzo(a)pyrene in an average daily dose equal to $87.6 \cdot 10^{-3}$ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{day})$ in the middle-latitude zone. These findings confirm the hypothesis on effects of technogenic chemical factors being potentiated by specific climatic and geographic conditions (low average annual temperatures and photoperiodic asymmetry). Their additive effects induce early manifestations of pathological phenotypic health disorders in children even under low levels of exposure to benzo(a)pyrene.

Keywords: benzo(a)pyrene, airborne exposure, immunity, lymphocytes, Arctic, children, IgG to benzo(a)pyrene, sensitization.

References

1. Suzuki T., Hidaka T., Kumagai Y., Yamamoto M. Environmental pollutants and the immune response. *Nat. Immunol.*, 2020, vol. 21, no. 12, pp. 1486–1495. DOI: 10.1038/s41590-020-0802-6
2. Kohno R., Nagata Y., Ishihara T., Amma C., Inomata Y., Seto T., Suzuki R. Benzo[a]pyrene induces NLRP1 expression and promotes prolonged inflammasome signaling. *Front. Immunol.*, 2023, vol. 14, pp. 1154857. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1154857
3. Ilardo M., Nielsen R. Human adaptation to extreme environmental conditions. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2018, vol. 53, pp. 77–82. DOI: 10.1016/j.gde.2018.07.003
4. Shur P.Z., Khasanova A.A., Tsinker M.Yu., Zaitseva N.V. Methodical approaches to assessing public health risks under combined exposure to climatic factors and chemical air pollution caused by them. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 2, pp. 58–68. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.05.eng
5. Petrova P.G. Ecological and physiological aspects of human adaptation to the conditions of the North. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Seriya: Meditsinskie nauki*, 2019, no. 2 (15), pp. 29–38. DOI: 10.25587/SVFU.2019.2(15).31309 (in Russian).
6. Karpin V.A., Gudkov A.B., Shuvalova O.I. Impact Analysis of Climate and Technogeneous Pressing on Residents of Northern Urban Land. *Ekologiya cheloveka*, 2018, vol. 25, no. 10, pp. 9–14. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-10-9-14 (in Russian).
7. Setko N.P., Setko A.G., Bulycheva E.V. Adaptatsionnaya meditsina detei i podrostkov [Adaptive medicine of children and adolescents]. Orenburg, OrGMU Publ., 2018, 515 p. (in Russian).
8. Morozova O.S., Sergeeva T.B., Shchegoleva L.S. Cellular Immunity in Women Aged 40–60 Years Living in the Far North. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 235–240. DOI: 10.37482/2687-1491-Z014 (in Russian).
9. Deng Y.-L., Liao J.-Q., Zhou B., Zhang W.-X., Liu C., Yuan X.-Q., Chen P.-P., Miao Y. [et al.]. Early life exposure to air pollution and cell-mediated immune responses in preschoolers. *Chemosphere*, 2022, vol. 286, pt 3, pp. 131963. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.131963
10. Abd El-Fattah E.E., Abdelhamid A.M. Benzo[a]pyrene immunogenetics and immune archetype reprogramming of lung. *Toxicology*, 2021, vol. 463, pp. 152994. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152994
11. Huang Y., Zhang J., Tao Y., Ji C., Anigu S., Jiang Y., Chen T. AHR/ROS-mediated mitochondria apoptosis contributes to benzo[a]pyrene-induced heart defects and the protective effects of resveratrol. *Toxicology*, 2021, vol. 462, pp. 152965. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152965
12. Guan S., Huang Y., Feng Z., Xu L., Jin Y., Lu J. The toxic effects of benzo[a]pyrene on activated mouse T cells in vitro. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 2017, vol. 39, no. 3, pp. 117–123. DOI: 10.1080/08923973.2017.1299173
13. Lei F., Tian Y., Miao J., Pan L., Tong R., Zhou Y. Immunotoxicity pathway and mechanism of benzo[a]pyrene on hemocytes of *Chlamys farreri* in vitro. *Fish Shellfish Immunol.*, 2022, vol. 124, pp. 208–218. DOI: 10.1016/j.fsi.2022.04.009
14. Poulain-Godefroy O., Bouté M., Carrard J., Alvarez-Simon D., Tscopoulos A., de Nadai P. The aryl hydrocarbon receptor in asthma: friend or foe? *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 22, pp. 8797. DOI: 10.3390/ijms21228797
15. Wang E., Tu W., Do D.C., Xiao X., Bhatti S.B., Yang L., Sun X., Xu D. [et al.]. Benzo(a)pyrene Enhanced Dermatophagoides Group 1 (Der f 1)-Induced TGF β 1 Signaling Activation Through the Aryl Hydrocarbon Receptor-RhoA Axis in Asthma. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, pp. 643260. DOI: 10.3389/fimmu.2021.643260
16. Yanagisawa R., Koike E., Takano H. Benzo[a]pyrene aggravates atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2021, vol. 40, suppl. 12, pp. 269–277. DOI: 10.1177/096032712111036123
17. Solonin Yu.G., Bojko E.R. Medical and physiological problems of the Arctic. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra UrO RAN*, 2017, no. 4 (32), pp. 33–40 (in Russian).
18. Dolgikh O.V., Starkova K.G., Alikina I.N., Chelakova Yu.A., Guselnikov M.A., Nikonoshina N.A. Markers of immune regulation in children exposed to aluminum. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya*, 2019, no. 1, pp. 96–100. DOI: 10.17072/1994-9952-2019-1-96-100 (in Russian).
19. Alikina I.N., Dolgikh O.V. Modification of immunocytes viable parameters in children associated with combined exposure to chemical technogenic and extreme climatic factors. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 3, pp. 129–135. DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.12.eng
20. Shchegoleva L.S., Sidorovskaya O.E., Shashkova E.Y., Nekrasova M.V., Balashova S.N. The Adaptive Immune Status in Representatives of Various Social and Professional Groups of Inhabitants of the European North of the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka*, 2017, vol. 24, no. 10, pp. 46–51. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-10-46-51 (in Russian).

Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A. The risk of imbalance in the population composition of lymphocytes and specific sensitization in children living under exposure to airborne benzo(a)pyrene in the Arctic zone of Russia. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 4, pp. 68–75. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.06.eng

Получена: 02.08.2023

Одобрена: 12.09.2023

Принята к публикации: 20.12.2023