

# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 614.72: 547.681

DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.15

Читать  
онлайн



Научная статья

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TP53 (RS1042522) И ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ АЭРОГЕННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ БЕНЗ(А)ПИРЕНОМ

О.В. Долгих, Н.А. Никоношина

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

*Изучение особенностей иммунного профиля и генетического полиморфизма особо актуально в аспекте идентификации маркеров эффекта и чувствительности воздействия бенз(а)пирена на северных территориях.*

*Обследовано 1253 ребенка, проживающих в промышленных центрах и на условно чистых территориях на севере и юге Восточной Сибири. Определение концентрации бенз(а)пирена в атмосферном воздухе и в крови детей проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Изучение полиморфизма TP53 (rs1042522) осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени; определение содержания p53 – методом проточной цитофлюориметрии, IgG к бенз(а)пирену – посредством аллелсорбентного тестирования.*

*Аэрогенная экспозиция бенз(а)пиреном детского населения севера Сибири в среднесуточной дозе  $7,11 \cdot 10^{-3}$  мкг/(кг·день) обуславливает контаминацию крови бенз(а)пиреном, активацию апоптоза (p53) и формирование специфической сенсibilизации (IgG к бенз(а)пирену) ( $p < 0,05$ ). Аналогичные нарушения наблюдаются у детей в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в дозе  $86,46 \cdot 10^{-3}$  мкг/(кг·день) на юге Сибири. Выявленные изменения иммунного профиля у детей севера Сибири ассоциированы с G-аллелем и GG-генотипом (rs1042522) ( $OR = 1,37-1,83$ ;  $p < 0,05$ ), у детского населения юга Сибири – с C-аллелем и CC-генотипом гена TP53 ( $OR = 1,55-2,38$ ;  $p < 0,05$ ).*

*Таким образом, иммунный профиль детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в дозе  $7,11 \cdot 10^{-3}$  мкг/(кг·день) на севере Сибири, характеризуется признаками активации апоптоза (p53) и специфической гиперсенсibilизации (IgG к бенз(а)пирену), ассоциированными с G-аллелем и GG-генотипом гена TP53 (rs1042522) ( $OR = 1,37-1,83$ ;  $p < 0,05$ ). Выявленные изменения иммунного профиля сопоставимы с эффектами экспозиции бенз(а)пирена в дозе  $86,46 \cdot 10^{-3}$  мкг/(кг·день) на юге Сибири, ассоциированными с C-аллелем и CC-генотипом данного гена ( $OR = 1,55-2,38$ ;  $p < 0,05$ ), что подтверждает гипотезу модулирования действия техногенных химических факторов измененными климатическими условиями северных территорий и вклада генетической предрасположенности, сочетанный эффект которых формирует риск развития нарушений иммунного профиля ( $OR = 1,37-1,83$ ,  $p < 0,05$ ;  $RR = 1,17$ ; 95% CI: 1,07–1,27) даже при низкодозовой экспозиции бенз(а)пиреном.*

**Ключевые слова:** бенз(а)пирен, аэрогенная экспозиция, дети, иммунный профиль, генетический полиморфизм, апоптоз, p53, сенсibilизация.

Бенз(а)пирен – полициклический ароматический углеводород I класса опасности, обладает мутагенным, канцерогенным (группа A по классификации МАИР) и иммуносупрессивным свойствами [1, 2].

Воздействие химических техногенных факторов на здоровье населения в условиях реального промышленного центра не является изолированным. Совокупность климатических условий и особенностей светового режима, характерных для той или

© Долгих О.В., Никоношина Н.А., 2024

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

иной территории, может модулировать негативные эффекты экспозиции химическими техногенными факторами [3]. В частности, сочетанное воздействие субарктических климатических условий и фотопериодической сезонной асимметрии на северных территориях индуцирует дезадаптационные изменения иммунной регуляции даже на фоне низкоуровневой экспозиции химическими факторами [4, 5].

Важно отметить, что полиморфизм кандидатных генов иммунной регуляции вносит весомый вклад в формирование особого иммунного профиля, играющего важную роль в адаптации к измененным условиям окружающей среды [6, 7]. Изменения иммунного профиля, ассоциированные с полиморфными вариантами гена белка-онкосупрессора *p53 TP53* (rs1042522), могут быть ассоциированы с нарушениями регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза и повышением риска развития онкопролиферативных состояний, что особо актуально в условиях воздействия бенз(а)пирена как канцерогенного химического фактора [8, 9].

Следовательно, выполнение сравнительной оценки особенностей иммунного профиля, ассоциированных с полиморфными вариантами гена *TP53* (rs1042522) у детей в условиях внешнесредового воздействия бенз(а)пирена на севере и юге Восточной Сибири, является особо актуальным для разработки и обоснования системы маркеров эффекта и чувствительности воздействия техногенных химических факторов на северных территориях с особым климатическим фоном и световым режимом.

**Цель исследования** – выполнить сравнительную оценку полиморфизма гена *TP53* (rs1042522) и особенностей иммунного профиля у детей дошкольного возраста в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в северной и южной части Восточной Сибири.

**Материалы и методы.** Осуществлена сравнительная оценка полиморфизма гена *TP53* (rs1042522) и показателей иммунного профиля детей дошкольного возраста, проживающих в Восточной Сибири ( $n = 1253$ ). Группу наблюдения 1 ( $n = 526$ ) и группу наблюдения 2 ( $n = 376$ ) составили дети, проживающие в промышленных центрах в северной и южной части региона соответственно. В группу сравнения 1 ( $n = 180$ ) и группу сравнения 2 ( $n = 171$ )

включили детей из условно чистых территорий в северной и южной части региона.

Работа выполнена с соблюдением основ Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрена локальным этическим комитетом ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол заседания № 2 от 17.01.2022).

Концентрацию бенз(а)пирена в атмосферном воздухе, а также уровень контаминации крови обследованных детей данным ПАУ определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Agilent 1200 (США) в соответствии с МУК 4.1.3040-12<sup>1</sup> и МУК 4.1.1273-03<sup>2</sup>.

Определение содержания внутриклеточного транскрипционного фактора *p53* проводили посредством проточно-цитометрического анализа на приборе FACSCalibur (США). Уровень продукции IgG к бенз(а)пирену определяли путем тестирования на аллергены методом аллергосорбентного тестирования.

SNP гена транскрипционного фактора *p53 TP53* (rs1042522) идентифицировали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (PCR-RT) на амплификаторе CFX96 (Сингапур). ДНК выделяли из буккального эпителия сорбентным методом. Генотип каждого человека определяли методом аллельной дискриминации в программе TaqMan.

Статистическая обработка данных выполнена в программе StatSoft Statistica 10.0. с применением методики однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова. Уровень достоверности различий множественного сравнения проверяли с использованием критерия Тьюки – Крамера. Чтобы отклонить нулевую гипотезу (то есть отсутствие различий), уровень статистической значимости принимали как  $p < 0,05$ . Расчет распределения частот генотипов и аллелей гена *TP53* (rs1042522), показателя отношения шансов *OR*, относительного риска *RR* и их 95%-ных доверительных интервалов (*CI*) для последующего анализа связи изменений показателей иммунной регуляции с вариантными генотипами данного гена проводили с помощью онлайн-калькулятора GenExpert и Microsoft Office Excel 2010.

<sup>1</sup> МУК 4.1.3040-12. Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: методические указания / утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 7 сентября 2012 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200103098> (дата обращения: 17.01.2024).

<sup>2</sup> МУК 4.1.1273-03. Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в атмосферном воздухе и в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием / утв. и введ. в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации, Первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Г.Г. Онищенко 1 апреля 2003 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200034301> (дата обращения: 17.01.2024).

**Результаты и их обсуждение.** Среднегодовая концентрация бенз(а)пирена в атмосферном воздухе промышленно развитой территории на севере составляет 0,62 ПДК<sub>сс</sub>, на условно чистой территории данного региона – 0,014 ПДК<sub>сс</sub>; в промышленном центре на юге – 7,27 ПДК<sub>сс</sub>, на условно чистой территории – 0,74 ПДК<sub>сс</sub><sup>3</sup>.

Среднесуточная доза аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном детского населения северного промышленного центра (0,0071 мкг/(кг·день)) превышает значение данного показателя у детей, проживающих на условно чистой северной территории (0,0001 мкг/(кг·день)) ( $p = 0,001$ ). В свою очередь, среднесуточная доза экспозиции бенз(а)пиреном детского населения промышленного центра на юге (0,0865 мкг/(кг·день)) достоверно превышает не только аналогичное значение у детей, проживающих на условно чистой территории (0,0083 мкг/(кг·день)), но и у детей, проживающих в промышленном центре на севере ( $p = 0,001$ ).

Уровень контаминации крови детей в группе наблюдения на северной территории (0,00224 ± 0,00030 мкг/дм<sup>3</sup>) превышает аналогичное значение у детей в группе сравнения (0,00112 ± 0,00034 мкг/дм<sup>3</sup>) и референтный уровень ( $p < 0,05$ ). Концентрация бенз(а)пирена в крови детей в группе наблюдения на южной территории (0,00225 ± 0,00035 мкг/дм<sup>3</sup>) также превышает значение данного показателя у детей в соответствующей группе сравнения (0,00109 ± 0,00024 мкг/дм<sup>3</sup>) и референтный уровень ( $p = 0,006$ ). Однако уровень контаминации крови бенз(а)пиреном у детей, проживающих в условиях низкодозовой аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном на северной промышленной территории, дос-

товерно не различается с его уровнем у детей, проживающих в условиях высокодозовой экспозиции бенз(а)пиреном на юге ( $p = 0,98$ ).

Иммунологический профиль обследованного детского населения урбанизированных территорий на севере и юге Сибири характеризуется признаками активации запрограммированной клеточной гибели, сопряженной с формированием специфической гиперсенсibilизации к бенз(а)пирену (табл. 1).

У 43,9 % (231) детей в северной группе наблюдения выявлены признаки гиперэкспрессии белка – онкосупрессора p53 относительно детей в группе сравнения, а также референтного уровня ( $p < 0,05$ ). Повышение содержания белка p53 в северной группе наблюдения достоверно ассоциировано с G-аллелем и GG-генотипом гена TP53 (rs1042522) ( $OR = 1,37-1,83, p < 0,05$ ) (табл. 2).

Содержание p53 у 54,5 % (205) детей на южной промышленно развитой территории также превышает его уровень у детей в соответствующей группе сравнения ( $p < 0,05$ ), что, напротив, ассоциировано с C-аллелем и CC-генотипом гена TP53 (rs1042522) ( $OR = 2,17-2,83, p < 0,05$ ).

Уровень экспрессии белка p53 у детей, проживающих в условиях высокодозовой аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном на юге, в 1,4 раза превышает значение данного показателя у детей, проживающих в условиях низкодозового воздействия бенз(а)пирена на севере ( $p < 0,05$ ). При этом содержание белка p53 у детей, проживающих на условно чистой северной территории, также повышено по отношению к таковому у детей, проживающих на условно чистой южной территории ( $p = 0,001$ ).

Т а б л и ц а 1

Особенности иммунного профиля детского населения севера и юга Восточной Сибири в условиях внешнесредового воздействия бенз(а)пирена

Референтный уровень <sup>4</sup>	Группа наблюдения 1 – север Сибири, n = 526	Группа сравнения 1 – север Сибири, n = 180	p <sub>1</sub>	Группа наблюдения 2 – юг Сибири, n = 376	Группа сравнения 2 – юг Сибири, n = 171	p <sub>2</sub>
<i>p53, % / p53, %</i>						
1,2–1,8	5,42 ± 0,47*	4,27 ± 0,29*	0,038	7,75 ± 0,89*	1,87 ± 0,10	0,001
<i>IgG к бенз(а)пирену, усл. ед.</i>						
0–0,3	0,208 ± 0,014	0,080 ± 0,02	0,001	0,212 ± 0,011	0,074 ± 0,009	0,001

П р и м е ч а н и е: p<sub>1</sub> – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения на севере; p<sub>2</sub> – достоверность различий между южной группой наблюдения и группой сравнения на юге; \* – различия с референтным уровнем достоверны ( $p < 0,05$ ).

<sup>3</sup> 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.pravo-dudinka.ru/download/rgs/rgs\\_2017-09-14\\_10-0358.pdf](http://www.pravo-dudinka.ru/download/rgs/rgs_2017-09-14_10-0358.pdf) (дата обращения: 21.02.2024); О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Минприроды России; НПП «Кадастр», 2019; Состояние загрязнения атмосферы в городах на территории России за 2017 г.: ежегодник. – СПб., 2018.

<sup>4</sup> Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / под ред. А.Г.Б. Ву; пер. с англ. В.В. Меньшикова; ред. пер. Т.И. Лукичева. – 4-е изд. – М.: Лабора, 2013. – 1280 с.

Частоты аллелей и генотипов гена *TP53* (rs1042522) у детского населения севера и юга Восточной Сибири, %

SNP	Генотип / аллель	$v_{obs}$	$v_{comp}$	$\chi^2$	$p$	OR (95 % CI)
<i>TP53</i> (rs1042522)	Группа наблюдения 1 (n = 526) / Группа сравнения 1 (n = 180)					
	CC	36,1	36,7	3,82	0,049	0,98 (0,69–1,39)
	CG	11,2	25,6			0,37 (0,24–0,57)
	GG	52,7	37,7			1,83 (1,30–2,59)
	C	41,7	49,4	6,49	0,01	0,73 (0,58–0,93)
	G	58,3	50,6			1,37 (1,07–1,74)
	Группа наблюдения 2 (n = 376) / Группа сравнения 2 (n = 171)					
	CC	49,5	29,1	9,94	0,002	2,38 (1,59–3,57)
	CG	34,3	54,3			0,44 (0,30–0,65)
	GG	16,2	16,6			0,98 (0,59–1,62)
C	66,6	56,3	8,76	0,003	1,55 (1,18–2,04)	
G	33,4	43,7			0,65 (0,49–0,85)	

Примечание:  $v_{obs}$  – частоты аллелей и генотипов в группах наблюдения 1 и 2;  $v_{comp}$  – частоты аллелей и генотипов в группах сравнения 1 и 2.

Установлено повышение уровня продукции специфического IgG к бенз(а)пирену у 73,4 % (386) детей в группе наблюдения 1 и 63,1 % (237) детей в группе наблюдения 2 по отношению к референтному уровню и соответствующим группам сравнения ( $p < 0,05$ ). Однако содержание данного маркера у детей в условиях низкодозовой аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном на севере сопоставимо с его уровнем продукции при высокодозовом воздействии бенз(а)пирена на юге ( $p = 0,822$ ).

Бенз(а)пирен – высокотоксичный полициклический углеводород (ПАУ) с выраженными цитотоксическими, мутагенными, канцерогенными и нейротоксическими свойствами [10]. Механизмы реализации мутагенных и канцерогенных свойств бенз(а)пирена основываются на ковалентном связывании его метаболита – бенз(а)пирен-7,8-дигидродиол-9,10-эпоксида (BPDE) с нуклеотидными основаниями и последующим формированием цис- и транс-аддуктов ДНК, что вызывает повреждения нуклеотидной последовательности, нарушения процессов репарации и репликации, трансформацию клетки и, как следствие, ее гибель и / или канцерогенез [11, 12].

Условия окружающей среды на приполярных территориях, в частности, на севере Восточной Сибири, отличаются суровыми и нестабильными природно-климатическими условиями: длительным периодом низких температур, резкими перепадами атмосферного давления, повышенной электромагнитной активностью и радиацией, а также измененным световым режимом – фотопериодической сезонной асимметрией. Экстремальные условия жизни на северных территориях предъявляют высокие требования к работе иммунной и нервной систем организма, обеспечивающих поддержание гомеостаза в нестабильных условиях среды. Повышенная сложность процессов адаптации организма к измененным условиям обуславливает снижение адаптационного потенциала и, как следствие, способствует развитию

донозологических изменений иммунного профиля [13, 14].

Белок p53 является транскрипционным фактором – супрессором опухолевого роста, играющим важную роль в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и запрограммированной клеточной гибели – апоптоза. Активация p53 различными повреждающими ДНК агентами и канцерогенами, включая бенз(а)пирен, приводит к остановке клеточного цикла в G1 фазе и запуску репарации ДНК – восстановления путем удаления нуклеотидов – NER (Nucleotide Excision Repair), которая осуществляется посредством активации ингибиторов циклинзависимой киназы c21 (CDK-21), а также гена остановки роста и повреждения ДНК *GADD45* (Growth arrest and DNA damage). Однако увеличение дозы канцерогена, а также продолжительность его действия увеличивает риск мутации гена-супрессора опухоли p53. Повреждение ДНК в клетке с мутацией не вызывает остановки клеточного цикла или репарации ДНК вследствие нарушения p53-зависимого образования ингибитора циклинзависимой киназы 1A p21, что приводит к ее пролиферации и трансформации в злокачественное новообразование [15, 16].

Выявленное в данном исследовании повышение уровня p53 у детей в условиях изолированного воздействия техногенного фактора – бенз(а)пирена (группа наблюдения 2), измененного климатического фона северной территории (группа сравнения 1) и сочетанного воздействия данных факторов, вероятно, указывает на активацию запрограммированной гибели клеток с поврежденной ДНК в условиях воздействия стрессовых факторов различной природы. Установлено, что высокодозовая экспозиция бенз(а)пиреном на уровне 0,0865 мкг/(кг·день), ассоциированная с C-аллелем и CC-генотипом дикого типа *TP53* (rs1042522), обуславливает максимальное повышение уровня экспрессии белка p53 – в 4,1 раза, по отношению к группе сравнения 2. Менее значимое повышение содержания p53 у детей, про-

живающих в промышленном центре на севере Восточной Сибири, – в 1,3 раза, вероятно, связано с низким уровнем воздействия бенз(а)пирена – 0,0071 мкг/(кг·день), а также генетической детерминированностью – преобладанием минорного G-аллеля и GG-генотипа гена *TP53* (rs1042522). При этом частота G-аллеля гена *TP53* (rs1042522) у детей, проживающих в промышленном центре на севере Восточной Сибири, – 58,3 % достоверно превышает средние значения в общемировой (28,6 %), европейской (26,3 %) и азиатской (41,5 %) популяциях<sup>5</sup>. По данным научной литературы G-аллель гена *TP53* (rs1042522) ассоциирован со снижением уровня экспрессии белка p53, угнетением процессов репарации ДНК и апоптоза [17]. Известно, что изолированное воздействие бенз(а)пирена, а также сочетанное воздействие бенз(а)пирена и вакцинного антигена SARS-CoV-2 в эксперименте *in vitro* активирует экспрессию гена *TP53* (rs1042522) в случае гетерозиготного варианта гена CG и, напротив, угнетает его экспрессию у GG-гомозигот [18]. Кроме того, вариантный GG-генотип гена *TP53* (rs1042522) может быть ассоциирован с повышенным риском развития онкопролиферативных процессов [19, 20], что особенно важно учитывать в условиях внешнесредового воздействия бенз(а)пирена как вещества с проканцерогенными характеристиками.

**Выводы.** Уровень контаминации крови бенз(а)пиреном у детей в условиях внешнесредового воздействия бенз(а)пирена в дозе 0,0071 мкг/(кг·день) на севере Сибири превышает его значение у детей на соответствующей условно чистой территории ( $p < 0,05$ ) и не различается с его уровнем у детей, проживающих в условиях внешнесредового воздействия бенз(а)пирена в дозе 0,0865 мкг/(кг·день) в южной части региона ( $p > 0,05$ ). Аналогичная тенденция выявлена для показателей иммунной регуляции. Так, уровень продукции p53 и IgG к бенз(а)пирену у детей в условиях низкодозовой аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном на северной территории превышает значения данных показателей у детей на условно чистой северной территории и является сопоставимым с результатами обследования у детей

в условиях высокодозового внешнесредового воздействия бенз(а)пирена на южной территории ( $p < 0,05$ ). Изменения иммунной регуляции у детей, проживающих на урбанизированной территории на севере, ассоциированы с минорными G-аллелем и GG-генотипом гена *TP53* (rs1042522) ( $OR = 1,37–1,83$ ,  $p < 0,05$ ;  $RR = 1,17$ ; 95 %  $CI$ : 1,07–1,27), в то время как у детей из промышленного центра на юге – с C-аллелем и CC-генотипом дикого типа данного гена ( $OR = 1,55–2,38$ ,  $p < 0,05$ ). Ассоциация изменений иммунного профиля детского населения северного промышленного центра с минорными G-аллелем и GG-генотипом гена *TP53* (rs1042522), филогенетический аспект которого акцентирован на программе максимальной продолжительности жизненного цикла клетки в условиях «северного стресса» (ограничение функционала онкосупрессора p53), указывает на дополнительный фоновый вклад генетической предрасположенности в формирование более выраженных негативных эффектов бенз(а)пирена на северной территории с особым климатическим фоном и световым режимом. Таким образом, выявленные изменения иммунной регуляции у детского населения промышленного центра на северной территории (повышение p53, IgG к бенз(а)пирену), ассоциированные с G-аллелем и GG-генотипом гена *TP53* (rs1042522), характеризуют особенности реализации адаптационных реакций иммунной системы к сочетанному воздействию бенз(а)пирена, субарктических климатических условий и фотопериодической асимметрии при соответствующей генетической детерминации и, следовательно, могут использоваться в качестве индикаторных показателей риска развития нарушений здоровья ( $OR = 1,37–1,83$ ,  $p < 0,05$ ;  $RR = 1,17$ ; 95 %  $CI$ : 1,07–1,27) у детей в условиях аэрогенной экспозиции химическими техногенными факторами на северных территориях.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Comparative mechanisms of PAH toxicity by benzo[a]pyrene and dibenzo[def,p]chrysene in primary human bronchial epithelial cells cultured at air-liquid interface / Y. Chang, L.K. Siddens, L.K. Heine, D.A. Sampson, Z. Yu, K.A. Fischer, C.V. Löhr, S.C. Tilton // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 379. – P. 114644. DOI: 10.1016/j.taap.2019.114644
2. Effects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) on pregnancy, placenta, and placental trophoblasts / Y. Dai, X. Xu, X. Huo, M.M. Faas // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2023. – Vol. 262. – P. 115314. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.115314
3. 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

<sup>5</sup> ALFA Allele Frequency of *TP53* (rs1042522) [Электронный ресурс] // National Library of Medicine. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1042522#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1042522#frequency_tab) (дата обращения: 11.02.2024).

4. 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
5. Зырянов Б.Н., Соколова Т.Ф. Адаптационные реакции и иммунитет у пришлого населения Крайнего Севера // *Научный вестник Ямало-Ненецкого автономного округа*. – 2021. – № 2 (111). – С. 48–58. DOI: 10.26110/ARCTIC.2021.111.2.003
6. Артеменков А.А. Деадаптивные генетикоэволюционные процессы в популяциях человека промышленных городов // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2020. – Т. 28, № 2. – С. 234–248. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2020282234-248
7. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // *Успехи современной биологии*. – 2011. – Т. 131, № 2. – С. 122–134.
8. Prognosis, Biology, and Targeting of *TP53* Dysregulation in Multiple Myeloma / E. Flynt, K. Bisht, V. Sridharan, M. Ortiz, F. Towfic, A. Thakurta // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 287. DOI: 10.3390/cells9020287
9. Mao Y., Jiang P. The crisscross between p53 and metabolism in cancer // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. – 2023. – Vol. 55, № 6. – P. 914–922. DOI: 10.3724/abbs.2023109
10. 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
11. Benzo[a]pyrene-Induced Genotoxicity in Rats Is Affected by Co-Exposure to Sudan I by Altering the Expression of Bio-transformation Enzymes / H. Dračínská, R. Indra, S. Jelínková, V. Černá, V.M. Arlt, M. Stiborová // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 15. – P. 8062. DOI: 10.3390/ijms22158062
12. Bukowska B., Mokra K., Michałowicz J. Benzo[a]pyrene – Environmental Occurrence, Human Exposure, and Mechanisms of Toxicity // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 11. – P. 6348. DOI: 10.3390/ijms23116348
13. 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
14. Никифорова В.А., Кудашкин В.А., Кирюткин С.А. История изучения проблемы адаптации коренных малочисленных народов Севера к природным условиям окружающей среды // *Проблемы социально-экономического развития Сибири*. – 2021. – № 1 (43). – С. 139–142. DOI: 10.18324/2224-1833-2021-1-139-142
15. Mutant p53 Expression Of Oral Transformed Epithelium Cell In Rats Injected By Benzo[A]Pyrene / S.D.I. Pertami, I.K. Sudiana, T I. Budhy, R. Palupi, I. Arundina // *STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 85–92. DOI: 10.30994/sjik.v9i1.234
16. Nagpal I., Yuan Z.-M. The Basally Expressed p53-Mediated Homeostatic Function // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 775312. DOI: 10.3389/fcell.2021.775312
17. *TP53* Gene 72 Arg/Pro (rs1042522) single nucleotide polymorphism increases the risk and the severity of chronic lymphocytic leukemia / A. Ounalli, I. Moumni, A. Mechaal, A. Chakroun, M. Barmat, R.E.E. Rhim, S. Menif, I. Safra // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1272876. DOI: 10.3389/fonc.2023.1272876
18. Долгих О.В., Казакова О.А. Модифицированная бенз(а)пиреном и вакцинным антигеном SARS-COV-2 экспрессия гена онкосупрессора *TP53* в эксперименте in vitro // *Гигиена и санитария*. – 2023. – Т. 102, № 10. – С. 1043–1047. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1043-1047
19. Granowicz E.M., Jonas B.A. Targeting *TP53*-mutated acute myeloid leukemia: research and clinical developments // *Onco Targets Ther.* – 2022. – Vol. 15. – P. 423–436. DOI: 10.2147/OTT.S265637
20. Prevalence of *TP53* gene Pro72Arg (rs1042522) single nucleotide polymorphism among Egyptian breast cancer patients / S. Ahmed, G. Safwat, M.M. Moneer, A.W. El Ghareeb, A.A. El Sherif, S.A. Loutfy // *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* – 2023. – Vol. 24. – P. 24. DOI: 10.1186/s43042-023-00405-1

Долгих О.В., Никоношина Н.А. Полиморфизм гена *TP53* (rs1042522) и особенности иммунного профиля у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном // *Анализ риска здоровью*. – 2024. – № 1. – С. 150–157. DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.15



Research article

**POLYMORPHISM OF TP53 (RS1042522) GENE AND PECULIARITIES OF THE IMMUNE PROFILE IN CHILDREN EXPOSED TO AIRBORNE BENZO(A)PYRENE****O.V. Dolgikh, N.A. Nikonoshina**

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

*Examining peculiarities of an immune profile and genetic polymorphisms is especially relevant when identifying markers of effect and sensitivity to exposure to benzo(a)pyrene in northern areas.*

*We examined 1253 children who lived in industrial centers and on conditionally clean territories in the north and south of Eastern Siberia. Levels of benzo(a)pyrene in ambient air and in children's blood were determined by using HPLC. TP53 (rs1042522) polymorphism was examined by using real-time PCR; p53 levels were identified with flow cytofluorometry; IgG to benzo(a)pyrene, by the radioallergosorbent tests.*

*Exposure of children in Northern Siberia to airborne benzo(a)pyrene at the dose of  $7.11 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{day})$  causes benzo(a)pyrene contamination in blood, activates apoptosis (p53) and stimulates occurrence of specific sensitization (IgG to benzo(a)pyrene) ( $p < 0.05$ ). Similar disorders were established in children in Southern Siberia under exposure to airborne benzo(a)pyrene at the dose of  $86.46 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{day})$ . The detected changes in immune profiles of children living in Northern Siberia are associated with G-allele and GG-genotype (rs1042522) of the TP53 gene ( $OR = 1.37-1.83$ ,  $p < 0.05$ ); children in Southern Siberia, C-allele and CC-genotype of the said gene ( $OR = 1.55-2.38$ ,  $p < 0.05$ ).*

*Therefore, the immune profile of children exposed to airborne benzo(a)pyrene at the dose of  $7.11 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{day})$  in Northern Siberia bears some signs of activated apoptosis (p53) and specific sensitization (IgG to benzo(a)pyrene) associated with G-allele and GG-genotype of the TP53 gene (rs1042522) ( $OR = 1.37-1.83$ ,  $p < 0.05$ ). These identified changes in the immune profile are comparable with effects produced by exposure to airborne benzo(a)pyrene at the dose of  $86.46 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{day})$  in Southern Siberia, which are associated with C-allele and CC-genotype of the same gene ( $OR = 1.55-2.38$ ,  $p < 0.05$ ). This confirms a hypothesis that effects of technogenic chemical factors can be modulated by specific climatic conditions in northern areas and a contribution made by genetic predisposition. Their combined effect creates a serious risk of developing impairments in an immune profile ( $OR = 1.37-1.83$ ,  $p < 0.05$ ;  $RR = 1.17$ ; 95 %  $CI: 1.07-1.27$ ) even under low-dose exposure to airborne benzo(a)pyrene.*

**Keywords:** benzo(a)pyrene, airborne exposure, children, immune profile, genetic polymorphism, apoptosis, p53, sensitization.

**References**

1. Chang Y., Siddens L.K., Heine L.K., Sampson D.A., Yu Z., Fischer K.A., Löhr C.V., Tilton S.C. Comparative mechanisms of PAH toxicity by benzo[a]pyrene and dibenzo[def,p]chrysene in primary human bronchial epithelial cells cultured at air-liquid interface. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2019, vol. 379, pp. 114644. DOI: 10.1016/j.taap.2019.114644
2. Dai Y., Xu X., Huo X., Faas M.M. Effects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) on pregnancy, placenta, and placental trophoblasts. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2023, vol. 262, pp. 115314. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.115314
3. 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
4. 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).
5. Zyryanov B.N., Sokolova T.F. Adaptive reactions and immunity in the newcomers of the Far North. *Nauchnyi vestnik Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga*, 2021, no. 2 (111), pp. 48–58. DOI: 10.26110/ARCTIC.2021.111.2.003 (in Russian).
6. Artemenkov A.A. Disadaptive genetic-evolutionary processes in human populations of industrial cities. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2020, vol. 28, no. 2, pp. 234–248. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2020282234-248

© Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A., 2024

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

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

7. Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. Neuroendocrine mechanisms for regulation of immune system. *Uspekhi sovremennoi biologii*, 2011, vol. 131, no. 2, pp. 122–134 (in Russian).
8. Flynt E., Bisht K., Sridharan V., Ortiz M., Towfic F., Thakurta A. Prognosis, Biology, and Targeting of *TP53* Dysregulation in Multiple Myeloma. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 287. DOI: 10.3390/cells9020287
9. Mao Y., Jiang P. The crisscross between p53 and metabolism in cancer. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*, 2023, vol. 55, № 6, pp. 914–922. DOI: 10.3724/abbs.2023109
10. 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
11. Dračinská H., Indra R., Jelínková S., Černá V., Arlt V.M., Stiborová M. Benzo[a]pyrene-Induced Genotoxicity in Rats Is Affected by Co-Exposure to Sudan I by Altering the Expression of Biotransformation Enzymes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 15, pp. 8062. DOI: 10.3390/ijms22158062
12. Bukowska B., Mokra K., Michałowicz J. Benzo[a]pyrene – Environmental Occurrence, Human Exposure, and Mechanisms of Toxicity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 11, pp. 6348. DOI: 10.3390/ijms23116348
13. 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).
14. Nikiforova V.A., Kudashkin V.A., Kiryutkin S.A. History of studying the problem of adaptation of the indigenous small peoples of the North to natural environmental conditions. *Problemy sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya Sibiri*, 2021, no. 1 (43), pp. 139–142. DOI: 10.18324/2224-1833-2021-1-139-142 (in Russian).
15. Pertami S.D.I., Sudiana I.K., Budhy T I., Palupi R., Arundina I. Mutant p53 Expression Of Oral Transformed Epithelium Cell In Rats Injected By Benzo[A]Pyrene. *STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 85–92. DOI: 10.30994/sjik.v9i1.234
16. Nagpal I., Yuan Z.M. The Basally Expressed p53-Mediated Homeostatic Function. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, vol. 9, pp. 775312. DOI: 10.3389/fcell.2021.775312
17. Ounalli A., Moumni I., Mechaal A., Chakroun A., Barmat M., Rhim R.E.E., Menif S., Safra I. *TP53* Gene 72 Arg/Pro (rs1042522) single nucleotide polymorphism increases the risk and the severity of chronic lymphocytic leukemia. *Front. Oncol.*, 2023, vol. 13, pp. 1272876. DOI: 10.3389/fonc.2023.1272876
18. Dolgikh O.V., Kazakova O.A. Expression of the *TP53* oncosuppressor gene modified with benzo[a]pyrene and the SARS-COV-2 vaccine antigen in an in vitro experiment. *Gigiena i sanitariya*, 2023, vol. 102, no. 10, pp. 1043–1047. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1043-1047 (in Russian).
19. Granowicz E.M., Jonas B.A. Targeting *TP53*-mutated acute myeloid leukemia: research and clinical developments. *Onco Targets Ther.*, 2022, vol. 15, pp. 423–436. DOI: 10.2147/OTT.S265637
20. Ahmed S., Safwat G., Moneer M.M., El Ghareeb A.W., El Sherif A.A., Loutfy S.A. Prevalence of *TP53* gene Pro72Arg (rs1042522) single nucleotide polymorphism among Egyptian breast cancer patients. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.*, 2023, vol. 24, pp. 24 DOI: 10.1186/s43042-023-00405-1

*Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A. Polymorphism of TP53 (rs1042522) gene and peculiarities of the immune profile in children exposed to airborne benzo(a)pyrene. Health Risk Analysis, 2024, no. 1, pp. 150–157. DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.15.eng*

Получена: 15.02.2024

Одобрена: 06.03.2024

Принята к публикации: 20.03.2024