

Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В., Ефимова Н.В.

ОЦЕНКА ЗАВИСИМОСТИ СОДЕРЖАНИЯ АУТОАНТИТЕЛ И ЦИТОКИНОВ ОТ УРОВНЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ НАГРУЗКИ ПРИОРИТЕТНЫМИ ТОКСИКАНТАМИ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, г. Ангарск

Загрязнение воздушной среды оказывает негативное влияние на организм человека, создавая предпосылки для формирования адаптационных процессов или возникновения патологий. Доказано, что формальдегид, взвешенные вещества, оксид азота оказывают воздействие на респираторную и иммунную системы, последняя играет ключевую роль в формировании адаптационных реакций. Цель исследования состояла в оценке влияния формальдегида, диоксида азота и взвешенных веществ, загрязняющих воздушную среду, на содержание специфических аутоантител и цитокинов при помощи математической модели. В исследование включены 659 школьников. Проведена оценка индивидуальной ингаляционной химической нагрузки на организм подростков с учётом данных о содержании примесей в атмосферном воздухе, воздухе помещений, информации об организации учебного процесса и отдыха учащихся, а также антропометрических и спирометрических параметров. У школьников было изучено содержание интерлейкинов-2 и -10, интерферонов -альфа и -гамма, специфических ауто-АТ, характеризующих состояние иммунной системы и лёгких. Установлено, что зависимость содержания специфических аутоантител и цитокинов от коэффициентов опасности воздействия приоритетными поллютантами не имеет линейного характера и различается в зависимости от уровня поступления в организм токсикантов. Вариабельность уровней аутоантител к β 2- гликопротеину I и содержание α -INF и γ -INF у подростков, проживающих в условиях загрязнения воздушной среды формальдегидом, диоксидом азота и взвешенными веществами, на 8 – 11% могут зависеть от уровня ингаляционной нагрузки данными поллютантами. Ингаляционное поступление диоксида азота в организм подростков может вносить вклад до 22% в вариабельность уровня аутоантител к мембранным антигенам паренхимы лёгких.

Ключевые слова: подростки; ингаляционная химическая нагрузка; формальдегид; диоксид азота; взвешенные частицы; аутоантитела; интерлейкины; интерфероны.

Для цитирования: Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В., Ефимова Н.В. Оценка зависимости содержания аутоантител и цитокинов от уровня ингаляционной нагрузки приоритетными токсикантами воздушной среды. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(5): 429-433. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-5-429-433>

Для корреспонденции: Маснавиева Людмила Борисовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Иркутская обл., г. Ангарск. E-mail: Masnavieva_Luda@mail.ru

Masnavieva L.B., Kudyaeva I.V., Efimova N.V.

EVALUATION OF THE DEPENDENCE OF AUTOANTIBODY LEVELS AND CYTOKINES FROM THE INHALATION LOAD OF PRIORITY TOXICANTS AIR ENVIRONMENT

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

Air pollution has a negative impact on the human body, creating the preconditions for the formation of adaptive processes or the occurrence of pathologies. Formaldehyde, particulate matter, nitrogen oxide were proved to have an effect on the respiratory and immune systems, the latter played a key role in the formation of adaptive reactions. The purpose of the study was to assess the effect of formaldehyde, nitrogen dioxide and particulate pollutants in the air environment, the maintenance of specific autoantibodies and cytokines by means of a mathematical model. The study included 659 students. In assessing individual inhalation of chemical loadings on an organism of adolescents into account data on the content of impurities in the ambient air, indoor air, information about the organization of educational process and rest pupils, anthropometric and spirometric parameters. The content of interleukin-2 and -10, interferon - alpha and - gamma, level of specific autoantibodies that characterize the state of the immune system and lungs has been studied in adolescents. The content of specific autoantibodies and cytokines depends upon hazard indexes priority pollutants are not linear and varies depending on the level of exposure of toxicants. The levels of autoantibodies to β 2- glycoprotein I and the content of α -INF and γ -INF adolescents living in air pollution by formaldehyde, nitrogen dioxide, and particulate matter may depend on the level of inhaled pollutants load by 8-11%. Inhalation of nitrogen dioxide in the organism of adolescents may contribute to the variable level of autoantibodies to the of membrane antigens lung parenchyma to 22%.

Key words: adolescents; inhalation chemical load; formaldehyde; nitrogen dioxide; particulate matter; auto-antibodies; interleukins; interferons.

For citation: Masnavieva L.B., Kudyaeva I.V., Efimova N.V. Evaluation of the dependence of autoantibody levels and cytokines from the inhalation load of priority toxicants air environment. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(5): 429-433. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-5-429-433>

For correspondence: Liudmila B. Masnavieva, Ph.D., senior researcher of immuno-biochemical and molecular-genetic researches in hygiene of East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: Masnavieva_Luda@mail.ru

Information about authors: Masnavieva L.B. <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>; Kudyaeva I.V. <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>; Efimova N.V. <http://orcid.org/0000-0001-7218-2147>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received: 11 January 2017

Accepted: 18 October 2017

Введение

Загрязнение воздушной среды, включающее загрязнение как атмосферного воздуха, так и воздуха помещений оказывает негативное влияние на организм человека, создавая предпосылки для формирования адаптационных или патологических процессов. Имунная система играет ключевую роль в формировании адаптационных реакций и является наиболее чувствительной к воздействию внешних факторов, которые запускают иммунный ответ и стимулируют продукцию цитокинов [1, 2]. Доказано, что формальдегид, взвешенные вещества, оксид азота оказывают воздействие на респираторную и иммунную системы, поэтому наличие в воздушной среде указанных поллютантов обуславливает риск развития заболеваний этих систем [3–6]. Одними из показателей, которые могут отражать состояние иммунной системы и лёгких, являются специфические аутоантитела (ауто-АТ). Они участвуют в элиминации подвергшихся апоптозу клеток органов и тканей и чувствительны к изменению активности обновления их клеточного состава [7]. В экспериментальных исследованиях изучено влияние отдельных химических соединений на те или иные показатели, системы или организм в целом [8–10]. Однако при сочетании воздействия нескольких соединений не всегда возможно адекватно оценить вклад каждого из веществ в формирование ответной реакции организма. В связи с этим актуальным является поиск методов, которые позволяют оценить влияние химических соединений на организм при их комплексном воздействии.

Цель данного исследования состояла в оценке влияния формальдегида, диоксида азота и взвешенных веществ, загрязняющих воздушную среду, на содержание специфических аутоантител и цитокинов при помощи математической модели.

Материал и методы

В исследование были включены 659 школьников (292 юноши и 367 девушек) в возрасте 11–17 лет, которые проживают на территориях с одинаковыми климато-географическими условиями, но с различным уровнем загрязнения атмосферного воздуха. К изучаемым территориям были отнесены два промышленных города с крупными предприятиями химической, нефтехимической промышленности, теплоэнергетики (индекс загрязнения атмосферы (ИЗА) для этих городов составил 13,9 и 5,6), посёлок вблизи промышленного центра (ИЗА = 6,7) и село, удалённое от города (ИЗА = 4,4). Критериями включения в исследование являлись: наличие I-II групп здоровья, отсутствие обострения каких-либо заболеваний на момент обследования и в течение двух недель до него, подписание информированного согласия родителями или законными представителями.

Проведена оценка индивидуальной ингаляционной химической нагрузки на организм подростков с учётом данных о содержании примесей в атмосферном воздухе, воздухе жилых и учебных помещений, информации об организации учебного процесса и отдыха учащихся, а также антропометрических и спирометрических параметров [11]. Отбор проб и химический анализ качества воздуха жилых и учебных помещений по основным пяти химическим соединениям (оксиду углерода, диоксидам азота и серы, формальдегиду, взвешенным веществам) проводили общепринятыми методами с использованием газоанализатора «Палладий-3М», фотометра КФК-3, весов аналитических ВНР-200 [12, 13]. Коэффициенты опасности ингаляционного воздействия химических соединений были

Таблица 1

Коэффициенты опасности воздействия химических соединений на организм подростков

Поллютант	$M \pm m$	Коэффициент опасности	
		минимальный	максимальный
Формальдегид	$1,4 \pm 0,02$	0,35	3,46
Взвешенные частицы	$1,39 \pm 0,03$	0,45	4,23
Диоксид азота	$0,4 \pm 0,01$	0,05	1,24
Диоксид серы	$0,26 \pm 0,01$	0,00	1,59
Оксид углерода	$0,16 \pm 0,001$	0,10	0,24
Медь	$0,24 \pm 0,01$	0,00	1,37

рассчитаны в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» [14].

У школьников был произведён забор крови после 12-часового голодания. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови было изучено содержание интерлейкинов-2 и -10 (IL-2, IL-10), интерферонов -альфа и -гамма (α -INF, γ -INF) при помощи соответствующих тест-наборов («Вектор-БЕСТ», Россия), относительные уровни специфических ауто-АТ, характеризующих состояние иммунной системы (ауто-АТ к нативной ДНК (нДНК), к β 2-гликопротеину I (β 2-ГПИ), к Fc-фрагменту иммуноглобулина G (Fc-фрагменту IgG)) и лёгких (ауто-АТ к мембранным антигенам паренхимы лёгких (LuM)) при помощи тест-системы «Эли-Висцеро-Тест» (детская панель) («Иммункулус», Москва) в соответствии с инструкциями производителей.

Для оценки результатов исследований использован пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0». Выявление зависимостей между показателями осуществляли при помощи корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Spearman (r). Для оценки влияния химических факторов на изучаемые показатели применялась нелинейная регрессия с пошаговым включением. Значения коэффициентов опасности воздействия загрязнителей представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Расчёт индивидуальной химической нагрузки позволил установить, что основной вклад в формирование неканцерогенных рисков нарушений здоровья, обусловленных загрязнением воздушной среды, вносят формальдегид, взвешенные вещества, диоксиды азота и серы (табл. 1). Учитывая биологическую направленность воздействия перечисленных выше соединений, их концентрацию в атмосферном воздухе и воздухе помещений, установлено, что на иммунную систему и органы дыхания наибольшее влияние оказывает загрязнение воздушной среды формальдегидом, взвешенными веществами и диоксидом азота.

Корреляционный анализ позволил установить наличие связей между коэффициентом опасности (НҚ) воздействия формальдегидом, НҚ воздействия диоксидом азота, НҚ воздействия взвешенных частиц и уровнями цитокинов и ауто-АТ (табл. 2). Однако сила большинства ассоциаций была слабой. Наибольшая сила корреляционной связи выявлена между НҚ воздействия формальдегидом и иммунореактивностью ауто-АТ к β 2- ГПИ.

Следует отметить, что при различной нагрузке формальдегидом, показатели иммунной системы изменяются

Корреляционные связи между коэффициентами опасности (Н_Q) воздействия приоритетных загрязнителей воздушной среды и показателями иммунной системы

Показатель	Н _Q воздействия формальдегида		Н _Q воздействия оксида азота		Н _Q воздействия взвешенных частиц	
	R	p	R	p	R	p
Аутоантитела к нативной ДНК	-0,156	0,000	0,140	0,001	0,026	0,545
Аутоантитела к β ₂ - гликопротеину I	0,387	0,000	-0,226	0,000	0,164	0,000
Аутоантитела к Fc-фрагменту IgG	0,250	0,000	-0,121	0,005	0,150	0,001
Аутоантитела к мембранным антигенам паренхимы легких	-0,016	0,713	0,294	0,000	-0,091	0,034
Интерлейкин-2	-0,158	0,000	0,008	0,859	-0,051	0,242
Интерлейкин-10	0,034	0,432	-0,116	0,007	0,177	0,000
Альфа-интерферон	-0,248	0,000	0,039	0,386	-0,096	0,031
Гамма-интерферон	-0,234	0,000	0,208	0,000	-0,078	0,114

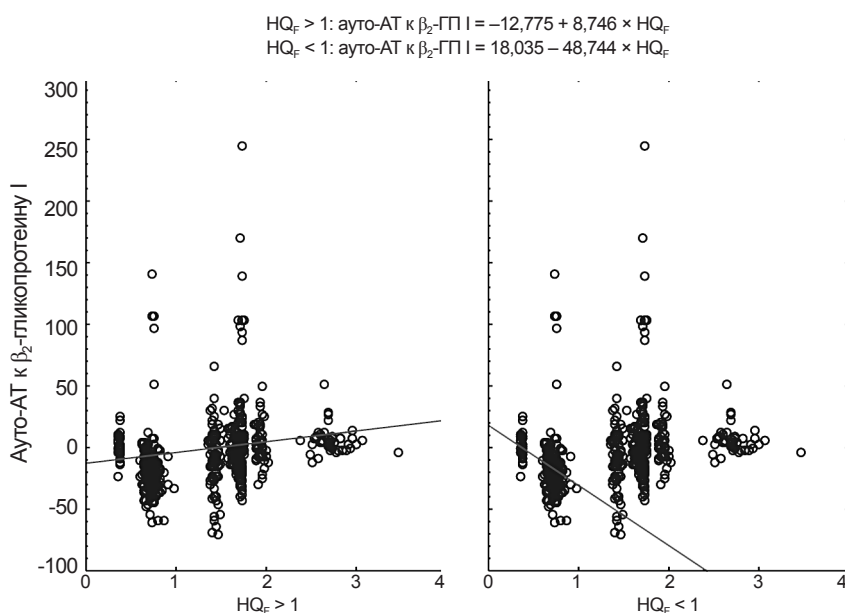
по-разному. Так, при Н_Q воздействия формальдегидом (Н_{Q_F}) менее 1 установлена ассоциация между Н_{Q_F} и уровнем ауто-АТ к β₂- ГП I, содержанием IL-2, IL-10, α-ИФН и γ-ИФН (R = -0,411, p < 0,001; R = 0,363, p < 0,001; R = 0,261, p < 0,001; R = 0,402, p < 0,001 и R = 0,364, p < 0,001 соответственно). При Н_{Q_F} равном 1 и выше корреляционные связи между Н_{Q_F}, содержанием ауто-АТ к β₂- ГП I, уровнем IL-2, IL-10, α-ИФН меняют направленность и силу (R = 0,213, p < 0,001; R = -0,241, p < 0,001; R = -0,201, p < 0,001; R = -0,347, p < 0,001 соответственно), появляется корреляция с иммунореактивностью ауто-АТ LuM (R = 0,406, p < 0,001). На рисунке представлен график рассеяния значений уровней аутоантител к β₂-гликопротеину I у подростков при низких и высоких коэффициентах опасности воздействия формальдегидом. Полученные корреляционные связи свидетельствуют о том, что при ингаляционной нагрузке формальдегидом, не превышающей референтных уровней, содержание IL-2, α-ИФН и γ-ИФН увеличивается, а иммунореактивность ауто-АТ к β₂-ГП I – снижается с повышением Н_{Q_F}. При более высокой нагрузке формальдегидом наблюдается обратный процесс – повышение у подростков уровня ауто-АТ к β₂-ГП I и ауто-АТ LuM, снижение концентрации IL-2 и α-ИФН при росте Н_{Q_F}.

Также была проведена оценка связей между Н_Q воздействия взвешенными частицами (Н_{Q_{PM}}) и показателями иммунной системы при Н_{Q_{PM}} < 1 и при Н_{Q_{PM}} ≥ 1. Установлено, что при уровнях воздействия, не превышающих референтные концентрации, увеличение Н_{Q_{PM}} сопровождается ростом уровней цитокинов (R = 0,429, p < 0,001 – для IL-2, R = 0,362, p < 0,001 – для IL-10, R = 0,405, p < 0,001 – для α-ИФН). При Н_{Q_{PM}} < 1 выявлены слабые отрицательные корреляции между коэффициентом опасности воздействия взвешенными частицами, иммунореактивностью ауто-АТ к β₂-ГП I (R = -0,280, p < 0,001) и относительным содержанием ауто-АТ LuM (R = -0,275, p = 0,021). При увеличении Н_{Q_{PM}} (1 и более) сила описанных выше ассоциаций уменьшалась (R = 0,311, p < 0,001 – для IL-2; R = 0,226, p = 0,001 – для α-ИФН), или теряла статистическую значимость.

Учитывая, что индивидуальные Н_Q воздействия оксидом азота (Н_{Q_{NO₂}}) варьировали в диапазоне от 0 до 0,62, была проведена оценка взаимосвязей в группах с Н_{Q_{NO₂}} < 0,3 и Н_{Q_{NO₂}} ≥ 0,3. При Н_{Q_{NO₂}} < 0,3 выявлены положительные ассоциации между данным Н_Q и уровнем ауто-АТ LuM (R = 0,464, p < 0,001), ауто-АТ к β₂-ГП I (R = 0,297, p < 0,001) и отрицательные – с содержанием IL-2, IL-10, α-ИФН и γ-ИФН (R = -0,552, p < 0,001; R = -0,493, p < 0,001; R = -0,722, p < 0,001 и R = -0,327, p = 0,001 соответственно). При увеличении Н_{Q_{NO₂}} более 0,3 описанные выше корреляционные связи нарушались: их сила снижалась (R < 0,2) или уровень статистической значимости превышал критический (p > 0,05).

Далее был оценен вклад уровня каждого из поллютантов в формирование содержания специфических ауто-АТ и цитокинов, для которых были выявлены корреляционные связи с Н_Q воздействия загрязнителей при помощи нелинейной регрессии (табл. 3). В уравнениях, представленных далее Y – величина уровня специфических ауто-АТ/содержания цитокинов, Н_{Q_F} – коэффициент опасности формальдегида, Н_{Q_{NO₂}} – коэффициент опасности диоксида азота, Н_{Q_{PM}} – коэффициент опасности взвешенных веществ.

Установлено, что загрязнение воздушной среды формальдегидом, диоксидом азота и взвешенными веществами оказывает наибольшее влияние на формирование уровней таких показателей как ауто-АТ к β₂- ГП I, ауто-АТ LuM, α-ИФН и γ-ИФН. Вклад загрязнения воздушной среды данными поллютантами не превышал 6% для содержания IL-2, IL-10, ауто-АТ нДНК, к Fc-фрагменту IgG.

График рассеяния значений содержания аутоантител к β₂-гликопротеину I у подростков при низких и высоких коэффициентах опасности воздействия формальдегидом.

Уравнения зависимости содержания специфических аутоантител и цитокинов от уровня химической нагрузки поллютантами

Показатель	Уравнение зависимости	R ²
Аутоантитела к β_2 -гликопротеину I, %	$Y = 2,97 - 0,78 \cdot HQ_F - 0,17 \cdot (HQ_{PM})^2 + 0,88 \cdot (HQ_F)^2 - 0,11 \cdot HQ_{NO_2} + 0,52 \cdot HQ_{PM}$	0,11
Аутоантитела LuM, %	$Y = -45,27 + 1,40 \cdot (HQ_{NO_2})^2 - 1,02 \cdot HQ_{NO_2}$	0,22
Интерферон- α , пг/мл	$Y = 21,35 - 2,17 \cdot (HQ_F)^2 + 0,99 \cdot (HQ_{PM})^2 + 0,52 \cdot (HQ_{NO_2})^2 - 1,54 \cdot HQ_{PM} + 2,32 \cdot HQ_F + 0,75 \cdot HQ_{NO_2}$	0,08
Интерферон- γ , пг/мл	$Y = 21,35 - 1,71 \cdot (HQ_F)^2 + 0,48 \cdot (HQ_{PM})^2 - 0,53 \cdot (HQ_{NO_2})^2 + 0,79 \cdot HQ_{NO_2} - 0,93 \cdot HQ_{PM} + 1,76 \cdot HQ_F$	0,11

Примечание. R² – коэффициент детерминации.

Обсуждение

В результате исследования было установлено, что уровень специфических ауто-АТ, а также содержание изучаемых цитокинов изменяется в зависимости от уровня ингаляционного воздействия приоритетными поллютантами, причём зависимость изученных показателей иммунной системы от уровня HQ является не линейной. Так, изменения в содержании IL-2, α -INF, γ -INF, ауто-АТ к β_2 -ГП I и ауто-АТ LuM при ингаляционной нагрузке формальдегидом в пределах референтных уровней и выше их имеют противоположную направленность, что может указывать на развитие различных фаз адаптационного процесса. Увеличение ингаляционной нагрузки взвешенными частицами до референтных уровней сопровождается линейными изменениями некоторых показателей иммунной системы, в то время как при $HQ_{PM} > 1$ эта зависимость ослабевает и нарушается.

Известно, что гипериммунореактивность ауто-АТ к нДНК указывает на активацию апоптоза клеток, чаще всего индуцированного активной вирусной или бактериальной инфекцией. Повышенное содержание ауто-АТ к β_2 -ГП I, как правило, свидетельствует об активной инфекции, а также является специфичным признаком антифосфолипидного синдрома. Подъём уровня ауто-АТ к Fc-фрагментам IgG отражает защитную реакцию иммунной системы, направленную на ограничение активности воспалительного процесса и является признаком хронического воспалительного процесса любой локализации [7]. То есть уровни ауто-АТ к нДНК, к β_2 -ГП I и к Fc-фрагменту IgG являются маркерами активных инфекционных, воспалительных процессов любой локализации. Повышенные иммунореактивности ауто-АТ LuM свидетельствует об изменениях в паренхиме лёгких, которые характерны для острых и хронических инфекционно-воспалительных процессов [7]. Таким образом, у обследованных подростков с более высокими индексами опасности воздействия приоритетных поллютантов, для которых характерны повышенные уровни изученных ауто-АТ, возможно наличие острых или хронических воспалительных процессов, в том числе и в органах дыхания. Формирование патологии дыхательной системы всегда включает в той или иной степени изменение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, важную роль в функционировании которых играют цитокины [15]. Учитывая, что индивидуальная восприимчивость к инфекциям зависит как от патогенности микроорганизма, так и от факторов окружающей среды и состояния иммунной системы [16], можно предположить, что формальдегид, диоксид азота и взвешенные вещества вносят определённый вклад в развитие воспалительных процессов, маркерами которых могут служить уровни цитокинов и специфических ауто-АТ.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что наиболее чувствительными маркерами воздействия фор-

мальдегида, диоксида азота и взвешенных веществ является уровень ауто-АТ LuM, ауто-АТ к β_2 -ГП I, содержание γ -INF. Так, вклад индивидуальной химической нагрузки указанными выше соединениями в варибельность иммунореактивности ауто-АТ к β_2 -ГП I и уровня γ -INF составляет 11%. Важно отметить, что дисперсия уровня ауто-АТ LuM зависит на 22% от ингаляционной нагрузки оксидом азота; содержание формальдегида и взвешенных частиц в воздушной среде не сказывается на иммунореактивности данных АТ. Изменение концентрации IL-2, IL-10 и α -INF у обследованных подростков в наименьшей степени обусловлено влиянием загрязнения воздушной среды формальдегидом, диоксидом азота и взвешенными веществами, их вклад в варибельность не превышает 8%.

Заключение

Полученные нами результаты исследования доказывают влияние хронической ингаляционной нагрузки формальдегидом, взвешенными частицами, диоксидом азота на уровень аутоантител, отражающих состояние иммунной системы, и содержание цитокинов у подростков. При этом зависимость иммунореактивности специфических аутоантител и уровней цитокинов от коэффициентов опасности воздействия приоритетными поллютантами не имеет линейного характера и зависит от уровня поступления в организм токсикантов.

Установлено, что варибельность уровней IL-2, IL-10, иммунореактивности ауто-АТ к нДНК и к Fc-фрагментам IgG у подростков, проживающих в условиях загрязнения воздушной среды формальдегидом, диоксидом азота и взвешенными веществами на 1 – 6% зависит от уровня ингаляционной нагрузки данными поллютантами, содержание ауто-АТ к β_2 -ГП I и уровни α -INF и γ -INF – на 8–11%. Ингаляционное поступление диоксида азота в организм подростков может вносить вклад до 22% в варибельность уровней ауто-АТ к мембранным антигенам паренхимы лёгких, что обуславливает необходимость динамического наблюдения за состоянием органов дыхания у детей и подростков, проживающих в условиях хронического ингаляционного воздействия диоксида азота.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. D'Amato G., Liccardi G., D'Amato M., Holgate S. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2005; 35 (9): 1113-24.
2. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000; (43): 338-44.
3. Ревич Б.А. К определению перечня приоритетных загрязняющих веществ в окружающей среде городов России. *Токсикологический вестник*. 2002; (5): 6-12.

4. Geraghty P, Dabo A.J., D'Armiento J. TLR4 protein contributes to cigarette smoke-induced matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) expression in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (34): 30211-18.
5. Hajat A., Allison M., Diez-Roux A.V., Jenny N.S., Jorgensen N.W., Szpiro A.A., et al. Long-term exposure to air pollution and markers of inflammation, coagulation, and endothelial activation: a repeat-measures analysis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Epidemiology.* 2015; 26 (3): 310-20.
6. Wei H., Tan K., Sun R., Yin L., Zhang J, Pu Y. Aberrant Production of Th1/Th2/Th17-Related Cytokines in Serum of C57BL/6 Mice after Short-Term Formaldehyde Exposure. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11 (10): 10036-50.
7. Михайлова И.В., Смолягин А.И., Красиков С.И., Караулов А.В. Влияние бензола на иммунную систему и некоторые механизмы его действия. *Иммунология.* 2014; 35 (1): 51-5.
8. Поletaev A.B. *Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины).* Методические рекомендации для врачей. Москва: Иммукулус; 2011.
9. Mostafavi N., Vlaanderen J., Chadeau-Hyam M., Beelen R., Modig L., Palli D., Bergdahl I.A. [et al.]. Inflammatory markers in relation to long-term air pollution. *Environ Int.* 2015; 81: 1-7.
10. Vitkovsky Yu., Klimenko O. Nitric oxide, cytokines and haemostasis in stroke. *Thrombosis and Haemostasis -Suppl.* 2003: 0981.
11. Маснавиева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудяева И.В. Оценка химического риска здоровью подростков и уровня специфических аутоантител. *Гигиена и санитария.* 2016; (8): 738-43.
12. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. P.2.1.10.1920-04. Москва: Федеральный центр госэпиднадзора Минздрава России; 2004.
13. Дорогова В.Б., Рукавишников В.С., Журба О.М., Шаяхметов С.Ф. Фотометрический анализ вредных веществ в воздушной среде. Иркутск: Иркутский научный центр хирургии и травматологии; 2016.
14. Лисецкая Л.Г., Дедкова Л.А., Тихонова И.В., Тараненко Н.А. Оценка степени загрязненности воздуха и патология верхних дыхательных путей у подростков урбанизированных территорий Иркутской области. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2013; 91 (3-1): 91-5.
15. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. *Consilium Medicum.* 2003; 5 (10): 255-73.
16. Караулов А.В. Дисфункции иммунитета при респираторных заболеваниях. Нужны ли иммуномодуляторы у часто болеющих детей? *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14 (2): 260-4.
2. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000; (43): 338-44.
3. Revich B.A. By definition the list of priority contaminants in the environment of Russian cities. *Toksikologicheskij vestnik.* 2002, 5, pp. 6-12. (in Russian)
4. Geraghty P., Dabo A.J., D'Armiento J. TLR4 protein contributes to cigarette smoke-induced matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) expression in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (34): 30211-18.
5. Hajat A., Allison M., Diez-Roux A.V., Jenny N.S., Jorgensen N.W., Szpiro A.A., et al. Long-term exposure to air pollution and markers of inflammation, coagulation, and endothelial activation: a repeat-measures analysis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Epidemiology.* 2015; 26 (3): 310-20.
6. Wei H., Tan K., Sun R., Yin L., Zhang J, Pu Y. Aberrant Production of Th1/Th2/Th17-Related Cytokines in Serum of C57BL/6 Mice after Short-Term Formaldehyde Exposure. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11 (10): 10036-50.
7. Mikhylova I.V., Smolyagin A.I., Krasikov S.I., Karaulov A.V. Impact of benzene on the immune system and some of the mechanisms of its action. *Immunologiya.* 2014; 35 (1): 51-5. (in Russian)
8. Poletaev A.B. New approaches to early detection of pathological changes in the human body (natural autoantibodies and problems of nanomedicine). *Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej.* Moscow: Immukulus; 2011. (in Russian)
9. Mostafavi N., Vlaanderen J., Chadeau-Hyam M., Beelen R., Modig L., Palli D., Bergdahl I.A. [et al.]. Inflammatory markers in relation to long-term air pollution. *Environ Int.* 2015; 81: 1-7.
10. Vitkovsky Yu., Klimenko O. Nitric oxide, cytokines and haemostasis in stroke. *Thrombosis and Haemostasis -Suppl.* 2003: 0981.
11. Masnavieva L.B., Efimova N.V., Kudaeva I.V. Individual risks of adolescent health to air pollution, and their relationship with the levels of specific autoantibodies. *Gigiena i sanitarija.* 2016; (8): 738-43. (in Russian)
12. Human Health Risk Assessment from Environmental Chemicals. P.2.1.10.1920-04. - Moscow: Federal'nyj centr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2004: 143. (in Russian)
13. Dorogova V.B., Rukavishnikov V.S., Zhurba O.M., Shajahmetov S.F. Photometric analysis of pollutants in air. *Irkutsk: Irkutskij nauchnyj centr hirurgii i travmatologii;* 2016: 155. (in Russian)
14. Liseckaja L.G., Dedkova L.A., Tihonova I.V., Taranenko N.A. Degree assessment of pollution and pathology of upper respiratory tract in teenagers of urbanized territories of Irkutsk region. *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2013; 91 (3-1): 91-5. (in Russian)
15. Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Chistjakova O.D. The role of inflammation in the pathogenesis respiratory diseases. *Consilium Medicum.* 2003; 5 (10): 255-73. (in Russian)
16. Karaulov A.V. Dysfunction of the immune system in respiratory diseases. Do we need immunomodulators in frequently ailing children? *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2015; 14 (2): 260-4. (in Russian)

References

1. D'Amato G., Liccardi G., D'Amato M., Holgate S. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35 (9): 1113-24.