

УДК 614.72:612.017.1-053.6

ВЛИЯНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ НА ЭКСПРЕССИЮ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

© 2018 г. Л. Б. Маснавиева, Н. В. Ефимова, И. В. Кудяева

Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, г. Ангарск

Выбросы предприятий нефтеперерабатывающей, химической промышленности и теплоэнергетики, расположенных в Иркутской области, приводят к высокому уровню загрязнения атмосферного воздуха на данных территориях. Персонализированный подход в оценке риска нарушений здоровья позволяет установить ответную реакцию организма на внешнее воздействие. *Цель* работы состояла в оценке уровня экспрессии толл-подобных рецепторов (TLR) и содержания цитокинов у детей подросткового возраста с различным риском формирования нарушений иммунной системы, вызванным индивидуальной ингаляционной химической нагрузкой. *Методы*. Расчет индивидуальной химической нагрузки, коэффициентов опасности (HQ) воздействия поллютантов и индексов опасности (HI) нарушений иммунитета для 244 подростков осуществлялся с учетом данных о загрязнении атмосферного воздуха и воздуха помещений, организации учебного процесса и отдыха, антропометрических и спирометрических показателей. Методом иммуноферментного анализа изучено содержание интерлейкинов-2 и -10, альфа- и гамма-интерферонов в сыворотке крови подростков, методом полимеразной цепной реакции оценен уровень экспрессии TLR-2 и TLR-4. *Результаты*. В результате расчета индивидуальной химической нагрузки выявлены лица с повышенным риском развития патологии иммунной системы. Установлено, что риск нарушений иммунитета у подростков, проживающих в промышленных городах области, обусловлен наличием в воздушной среде формальдегида, диоксидов азота и серы. При оценке роли уровня загрязнения атмосферного воздуха и воздуха помещений в формировании HQ воздействия данных загрязнителей выявлено первостепенное значение загрязнения воздуха помещений формальдегидом. Установлено повышение содержания интерлейкина-2 и гамма-интерферона, снижение концентрации интерлейкина-10 при увеличении уровня загрязнения воздушной среды химическими примесями, тропными к иммунной системе. *Вывод*. Наличие связей между показателями иммунной системы, увеличение их силы с повышением индекса опасности указывают на сопряженность механизмов про- и противовоспалительного процесса в развитии адаптационных реакций у подростков в условиях воздействия загрязнителей воздушной среды.

Ключевые слова: риски, подростки, загрязнение воздушной среды, иммунная система, толл-подобные рецепторы, цитокины

INFLUENCE OF AIR ENVIRONMENT CHEMICAL IMPUTITIES ON EXPRESSION OF TOLL-LIKE RECEPTORS AND CYTOKINE LEVELS OF ADOLESCENTS

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

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia

Emissions from oil refining, chemical industry, heat power industry, which are located in the Irkutsk region, cause a high level of air pollution in these areas. Personalized approach to assessing the risk of health disorders allows to set tax to external influence. *The aim* of this study was to assess the level of expression of toll-like receptors (TLR) and cytokine content in adolescents with different risk of formation of the immune system disorders caused by the individual inhalant chemical load. *Methods*. The calculation of the individual chemical load, hazard quotient (HQ) of pollutants and hazard indexes (HI) and dysimmunity for 244 adolescents was carried out based on the data on air pollution and indoor air pollution, the organization of educational process and leisure time, anthropometric and spirometric indices. The content of interleukins-2 and -10, alpha and gamma interferons in the serum of adolescents was studied by the method of enzyme immunoassay. The level of expression of TLR-2 and TLR-4 was assessed by polymeric chain reaction. *Results*. Persons with an increased risk of developing the immune system pathology were identified as a result of calculating the individual chemical load. It has been stated that the risk of immunity disorders in adolescents living in industrial cities of the Irkutsk region was due to the presence of formaldehyde, nitrogen and sulfur dioxide in the air. While assessing the role of atmospheric and indoor air pollution level in the formation of HQ it was detected that indoor air pollution with formaldehyde was of primary importance. An increase in interleukin-2 and gamma-interferon concentration and decrease in the interleukin-10 concentration was stated with an increase of the air pollution level by chemical impurities that affect the immune system. *Conclusion*. Thus, the presence of relationships between the indicators of the immune system and increase of their expression with an increase of HI indicates mechanisms contingency of pro- and anti-inflammatory process in the development of adaptive reactions in adolescents under the influence of chemical air pollutants.

Key words: risk, adolescents, air pollution, immune system, toll-like receptors, cytokine

Библиографическая ссылка:

Маснавиева Л. Б., Ефимова Н. В., Кудяева И. В. Влияние химических примесей воздушной среды на экспрессию толл-подобных рецепторов и уровень цитокинов у детей подросткового возраста // Экология человека. 2018. № 3. С. 10–15.

Masnavieva L. B., Efimova N. V., Kudyaeva I. V. Influence of Air Environment Chemical Impurities on Expression of Toll-Like Receptors and Cytokine Levels of Adolescents. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 3, pp. 10-15.

Более 50 % населения России проживает в условиях умеренного и среднего уровня загрязнения атмосферного воздуха. Выбросы предприятий нефтеперерабатывающей, химической промышленности и теплоэнергетики, расположенных в Иркутской области, являются причиной высокого уровня загрязнения атмосферного воздуха на данных территориях. В настоящее время исследованиями российских и зарубежных ученых доказано влияние на иммунную систему таких поллютантов, как формальдегид, бенз(а)пирен, фенол, соединения хрома, цинка, никеля, диоксид азота, которые определяются в атмосферном воздухе промышленных центров [2, 6–11, 19].

Иммунная система является ключевой в формировании адаптационных реакций и наиболее чувствительной к воздействию факторов окружающей среды [1, 15]. Запуск иммунного ответа при воздействии бактерий, вирусов и других факторов осуществляют толл-подобные рецепторы (TLR), стимулирующие продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкины, интерфероны) [3, 4, 16]. Следовательно, при воздействии химических веществ, загрязняющих воздушную среду, происходит изменение показателей, участвующих в адаптационном процессе. Предполагаем, что персонализированный подход к оценке риска и ответной реакции организма на внешнее воздействие позволит установить связь между уровнями химической ингаляционной нагрузки и ответными изменениями иммунологических показателей у населения в рамках одномоментного исследования на изучаемой территории.

Цель исследования — оценить уровень экспрессии толл-подобных рецепторов и содержания цитокинов у детей подросткового возраста с различным риском формирования нарушений иммунной системы, обусловленным индивидуальной ингаляционной химической нагрузкой.

Методы

Индивидуальную ингаляционную химическую нагрузку на организм подростков оценивали с использованием информации о содержании примесей в атмосферном воздухе (данные Гидрометеослужбы за период 2003–2014 гг.) и в воздухе жилых и учебных помещений (данные лаборатории аналитической экотоксикологии и биомониторинга ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (ВСИМЭИ) за 2013–2014 гг., исследования выполнены к.б.н. Лисецкой Л. Г. и к.б.н. Тараненко Н. А.). Отбор проб воздуха в жилых и учебных помещениях осуществляли в весенний период, их количество составило 55 и 47 соответственно. При анализе качественного состава атмосферного воздуха установлено наличие среди химических соединений, присутствующих в воздушной среде изучаемых территорий, веществ, оказывающих влияние на иммунную систему: бенз(а)пирена, диоксида азота, формальдегида, соединений хрома, цинка и никеля [5, 9, 10, 12, 21]. Рассчитаны индексы опасности с уче-

том всех вышеперечисленных веществ. За основу для расчета суточных доз при ингаляционном воздействии веществ была использована формула, приведенная в Руководстве по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [10]. В связи с многомаршрутным воздействием токсикантов рассчитаны референтные дозы с использованием референтных концентраций [10] и факторов экспозиции с учетом возраста и маршрутов воздействия. Для расчета индекса опасности формирования патологии иммунной системы были использованы данные антропометрических и спирометрических исследований, проведенных при медицинском осмотре врачами ФГБНУ ВСИМЭИ, а также сведения об организации учебного процесса и отдыха учащихся (данные анкетирования, выполненного к.м.н. Мыльниковой И. В., ФГБНУ ВСИМЭИ).

Проведено поперечное исследование. Обследованы 244 подростка (123 юноши и 121 девушка) в возрасте 11–17 лет (средний возраст $13,95 \pm 0,11$ года), постоянно проживающие в единых климатогеографических условиях юга Восточной Сибири, в зонах с умеренным и средним уровнем загрязнения атмосферного воздуха. Критериями включения в обследование являлись: отсутствие острых респираторных инфекций, обострения соматических заболеваний на момент обследования и в течение 2 недель до него, I–II группы здоровья. Для проверки на соответствие критериям в медицинском обследовании школьников, которое проводили в ранневесенний период, принимали участие аллерголог, педиатр, оториноларинголог, были использованы данные анкетирования родителей о состоянии здоровья детей и информация из их медицинских карт, а также изучены показатели общего анализа крови и мочи, определены уровни антистрептолизина О и альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови. Исследование проведено после подписания родителями или законными представителями школьников информированного согласия.

Забор крови у подростков производился натощак. Методом полук количественного иммуноферментного анализа в сыворотке крови было определено содержание интерлейкинов-2 и -10 (IL-2, IL-10), альфа-, гамма-интерферонов (α -INF, γ -INF) соответствующими тест-системами («Вектор-Бест», Россия).

Уровень экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и -4 (TLR-2, TLR-4) лейкоцитов крови определяли методом полимеразной цепной реакции с детекцией накопления продуктов реакции в режиме реального времени (Real-Time BioRad CFX-96, USA) с использованием специфических праймеров. В качестве эндогенного внутреннего контроля был выбран ген «домашнего хозяйства» GAPDH. Стандартизация уровня экспрессии мРНК TLR осуществлялась посредством нормализации количества изучаемых транскриптов к общему количеству кДНК в пробе с помощью отношений TLR-2/GAPDH и TLR-4/GAPDH. Экспрессию генов оценивали в относительных единицах (OE).

Для обработки результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Результаты исследования представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (LQ–UQ) для показателей иммунного статуса, среднего арифметического и его ошибки ($M \pm m$) – для характеристики загрязнения воздушной среды. Нулевую гипотезу об отсутствии различий между тремя независимыми группами проверяли методом Kruskal-Wallis ANOVA. Последующие попарные сравнения групп осуществляли непараметрическим U-критерием Mann-Whitey с учетом поправки Бонферрони. Корреляционный анализ выполняли с использованием ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты

Установлено, что содержание поллютантов в атмосферном воздухе изучаемых территорий и в помещениях значительно различалось (табл. 1). В атмосферном воздухе территорий среднегодовые концентрации формальдегида, превышающие среднесуточную ПДК в 3 раза, выявлены только в одном районе.

Таблица 1
Среднегодовое содержание химических соединений в атмосферном воздухе и воздухе помещений, мг/м³ ($M \pm m$)

Вещество	Атмосферный воздух	Воздух помещений
Диоксид серы	0,009±0,001	0,025±0,007
Оксид углерода	0,146±0,012	0,110±0,014
Взвешенные вещества	0,083±0,011	0,111±0,035
Диоксид азота	0,028±0,004	0,008±0,001
Формальдегид	0,002±0,001	0,005±0,001

В связи с особенностями загрязнения воздушной среды в зонах проживания, а также временем, которое школьники проводили в помещениях и на открытом воздухе, индивидуальная химическая нагрузка у обследуемых различалась. Это обусловило значительный разброс значений коэффициентов опасности (НҚ) и индексов опасности (НІ) нарушений в иммунной системе. Расчет НҚ воздействия химических веществ, содержащихся в воздушной среде, позволил установить, что наибольшие значения были характерны для формальдегида (табл. 2.). Так, максимальное значение НҚ формальдегида составило 2,95. Индивидуальные НҚ, превышающие 1, были также выявлены для диоксидов азота и серы.

Таблица 2
Коэффициенты опасности воздействия химических соединений на иммунную систему

Вещество	Me (LQ–UQ)	Min	Max
Формальдегид	1,69 (1,57–1,79)	0,48	2,95
Диоксид азота	0,94 (0,82–1,69)	0,47	1,80
Диоксид серы	0,53 (0,35–0,58)	0,12	1,26
Цинк	0,00 (0,00–0,01)	0,00	0,02
Никель	0,00 (0,00–0,002)	0,00	0,004
Хром	0,00 (0,00–0,00)	0,00	0,00

Поскольку формальдегид, диоксид азота и серы, которые оказывают наибольшее влияние на формирование НІ нарушений иммунной системы, присутствуют как в атмосферном воздухе, так и в помещениях, определенный интерес представляла оценка вклада загрязнителей воздуха помещений в НҚ. Был установлен следующий вклад приоритетных поллютантов: диоксида серы 17 %, диоксида азота 30 %, формальдегида 50 %.

Для изучения влияния химической нагрузки, обусловленной загрязнением воздушной среды, все обследованные были сгруппированы в соответствии с НІ формирования патологии иммунной системы. В группу I вошли 39 подростков (19 юношей и 20 девушек, средний возраст $(13,53 \pm 0,27)$ года) с $НІ < 2$. Группу II составили 74 человека (31 юноша и 43 девушки, средний возраст $(14,35 \pm 0,22)$ года) с $2 \leq НІ < 3$. Группа III состояла из 131 школьника (63 юноши, 68 девушек, средний возраст $(13,82 \pm 0,16)$ года) с $НІ \geq 3$. Среднегрупповые значения НІ для I–III групп составили $1,56 \pm 0,001$, $2,51 \pm 0,001$ и $3,42 \pm 0,011$ соответственно.

Следует отметить, что для группы с низким уровнем НІ выше значимость воздействия диоксидов серы и азота, для группы с $НІ \geq 3$ возрастает роль формальдегида, поступающего из воздуха закрытых помещений.

На следующем этапе была проведена оценка уровня экспрессии TLR и содержания цитокинов в зависимости от НІ формирования патологии иммунной системы. Изучение экспрессии TLR выявило более низкие значения TLR-4 в группе II по сравнению с группой III ($p = 0,030$) (табл. 3). Это обусловило различия в содержании цитокинов, секреция которых индуцируется с участием TLR. Установлено, что уровень IL-2 в крови подростков групп I и II был ниже, чем у их сверстников из группы III ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Содержание IL-10 в крови

Таблица 3
Уровень экспрессии толл-подобных рецепторов и содержание цитокинов у подростков с различным риском нарушений в иммунной системе, Med (LQ–UQ)

Показатель	Группа I $2 < НІ$	Группа II $2 \leq НІ < 3$	Группа III $НІ \geq 3$
Экспрессия TLR-2, OE	1,23 (1,12–1,29)	1,15 (0,96–1,32)	1,21 (1,09–1,29)
Экспрессия TLR-4, OE	1,15 (0,73–1,27)	1,07 (0,86–1,17) ^{#3}	1,12 (0,97–1,24)
IL-2, пг/мл	0,01 (0,01–1,43) ^{*3}	0,01 (0,01–1,23) ^{*3}	0,21 (0,01–3,07)
IL-10, пг/мл	0,51 (0,00–1,35) ^{*2}	1,59 (0,01–2,70)	1,39 (0,01–3,60) ^{*2}
INF-α, пг/мл	0,01 (0,01–0,01)	0,01 (0,01–0,01)	0,01 (0,01–0,01)
INF-γ, пг/мл	0,01 (0,01–0,84)	0,01 (0,01–0,68) ^{*3}	0,01 (0,01–2,95)

Примечание. Различия статистически значимы: ^{*3} – по сравнению с группой III, $p < 0,017$; ^{*2} – по сравнению с группой II, $p < 0,017$, ^{#3} – тенденция к различиям по сравнению с группой III, $0,017 < p < 0,033$.

школьников группы II было выше, чем у подростков групп I и III ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно). Уровень INF- γ у подростков группы III был статистически значимо выше, чем у их сверстников из группы II ($p = 0,009$), и незначительно превышал показатели группы I ($p = 0,051$).

Для всех групп было установлено наличие связи между содержанием IL-2 и уровнем INF- α ($r = 0,439$, $p = 0,011$; $r = 0,278$, $p = 0,026$ и $r = 0,344$, $p = 0,002$ для групп I–III соответственно). В группах I–III изменение экспрессии TLR-2 сопровождалось однонаправленными изменениями экспрессии TLR-4 ($r = 0,528$, $p = 0,001$; $r = 0,574$, $p < 0,001$ и $r = 0,268$, $p = 0,003$ соответственно). Следует отметить, что с увеличением химической нагрузки сила указанных выше связей ослабевает. В группе подростков с HI менее 3 отмечена корреляционная связь между содержанием IL-10 и INF- γ ($r = 0,310$, $p = 0,013$), при увеличении индекса опасности она усиливается ($r = 0,512$, $p < 0,001$). В группе III также выявлена ассоциация между содержанием IL-2 и уровнем экспрессии TLR-4 ($r = 0,221$, $p = 0,033$).

Обсуждение результатов

В результате оценки содержания химических соединений в воздушной среде, оказывающих влияние на показатели иммунной системы, выявлено, что в воздухе помещений концентрации формальдегида были выше, а диоксида углерода ниже, чем в атмосферном. Источниками поступления могут служить предметы мебели, строительные материалы, горение бытового газа и др. Уровни диоксида серы были сопоставимы в атмосферном воздухе и воздухе помещений. Цинк, никель и хром были выявлены в атмосферном воздухе не на всех изучаемых территориях.

Учитывая, что подростки проводят в помещениях от 20 до 23 часов в сутки (данные анкетирования), загрязнение воздуха жилых и учебных помещений оказывает значительное влияние на формирование химической нагрузки индивидов. В связи с этим выявленные в помещениях уровни загрязнителей, превышающие предельно допустимые значения, обусловили повышенные значения HQ и HI формирования патологии иммунной системы у обследованных школьников.

Влияние на иммунную систему формальдегида, диоксидов азота и серы, которое ожидалось по расчетным данным HQ, подтверждается наличием корреляционных связей между уровнями цитокинов и химической нагрузкой данными веществами. Так, при повышении химической нагрузки формальдегидом увеличивалось содержание IL-2 ($r = 0,277$, $p = 0,026$ и $r = 0,597$, $p < 0,001$ для групп II и III соответственно), что, возможно, обусловило более высокий уровень данного цитокина в группе III. Известно, что IL-2 определяет тип и длительность иммунного ответа, играет ключевую роль в его регуляции баланса лимфоцитов Т-хелперов I и II (Th1 и Th2) типов. Повышение уровня данного цитокина может

привести к активации клеточного иммунитета (Th1 типа) и повышению синтеза INF- γ [10]. Подтверждением последнего является выявленное увеличение уровней INF- γ в группе III по сравнению с группой II. Таким образом, при увеличении химической нагрузки отмечаются некоторые признаки активации клеточного иммунитета, что может быть обусловлено воздействием формальдегида [20].

Известно, что длительное воздействие оксидами азота и твердыми пылевыми частицами вызывает изменение уровней IL-2, IL-8, IL-6 и фактора некроза опухоли [14, 18]. Установленные корреляционные связи свидетельствуют о наличии ассоциаций между уровнем IL-2 у обследованных подростков и химической нагрузкой диоксидом азота ($r = -0,281$, $p = 0,025$ и $r = -0,598$, $p < 0,001$ для групп II и III соответственно).

Изменение уровня цитокинов при воздействии поллютантов может быть обусловлено влиянием как на экспрессию самих генов интерлейкинов, так и на модуляторы их синтеза [13, 17]. При оценке суммарного влияния поллютантов на показатели иммунитета их эффекты могли как суммироваться, так и нивелироваться в зависимости от направленности воздействия. Так, в группах, сформированных по HI формирования патологии иммунной системы, содержание IL-10 было наибольшим, а концентрация INF- γ и уровень экспрессии TLR-4 — наименьшим в группе II. При этом уровень IL-2 был наибольшим в группе с HI ≥ 3 . Возможно, это обусловлено значительным вкладом HQ воздействия формальдегида в HI нарушений иммунитета.

Следует отметить, что при HI ≥ 3 выявлено наибольшее число ассоциаций между экспрессией TLR и содержанием цитокинов, эти связи имеют наибольшую силу по сравнению с группами I и II. Выявленные нами изменения уровней цитокинов у обследованных подростков не выходили за пределы референтных значений (от 0 до 10 пг/мл для IL-2 и IL-10, 0–5 пг/мл для INF- α и менее 15 пг/мл для INF- γ). Известно, что запуск воспалительной реакции индуцируется TLR, опосредуется IL-2 и интерферонами и контролируется противовоспалительным цитокином (IL-10). Поэтому положительные связи между уровнями экспрессии TLR-2 и TLR-4, а также между концентрациями IL-2 и INF- α , INF- γ и IL-10 указывают на адекватную регуляцию механизмов секреции про- и противовоспалительных цитокинов толл-подобными рецепторами, несмотря на отмеченные нами изменения в уровнях изучаемых показателей. Наличие данных корреляций и увеличение их силы указывают на сопряженность механизмов про- и противовоспалительного процессов в развитии адаптационных реакций у подростков в условиях воздействия химических загрязнителей воздушной среды.

Выводы

1. Среди поллютантов, загрязняющих воздушную среду изучаемых территорий, наибольший вклад в

формирование риска нарушений иммунитета у обследованных детей подросткового возраста вносит загрязнение воздуха помещений формальдегидом.

2. Установлены ассоциации между коэффициентами опасности воздействия формальдегида и диоксида азота и содержанием цитокинов.

3. При увеличении ингаляционной химической нагрузки содержание интерлейкина-2 и гамма-интерферона в сыворотке крови подростков повышается, а уровень интерлейкина-10 возрастает нелинейно.

4. Зависимости между уровнем экспрессии толл-подобных рецепторов 2 и 4, содержанием альфа-интерферона и риском нарушения иммунитета, обусловленного ингаляционной химической нагрузкой, не установлено.

Список литературы

1. Анохин Ю. Н. Экологический принцип морфофункциональной организации иммунной системы // Экология человека. 2005. № 10. С. 39–42.
2. Байдакова Е. В., Унгурияну Т. Н., Бузинов Р. В., Гудков А. Б. Заболеваемость бронхиальной астмой населения Архангельской области // Экология человека. 2011. № 12. С. 8–13.
3. Егорова В. Н., Бабаченко И. В., Дегтярёва М. В., Попович А. М. Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения. Санкт-Петербург: Ультра Принт, 2012. 98 с.
4. Ковальчук Л. В., Свитич О. А., Ганковская Л. В., МIRONSHICHENKOVA A. M., ГАНКОВСКИЙ В. А. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012. № 2. С. 147–153.
5. Ланин Д. В., Зайцева Н. В. Особенности иммунной и нейроэндокринной регуляции у детей, проживающих в условиях аэротехногенного воздействия фенола, метанола и формальдегида // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9, № 2. С. 74–76.
6. МИРОНОВСКАЯ А. В., Бузинов Р. В., Гудков А. Б. Прогнозная оценка неотложной сердечно-сосудистой патологии у населения северной урбанизированной территории // Здравоохранение Российской Федерации. 2011. № 5. С. 66–67.
7. Никанов А. Н., Кривошеев Ю. К., Гудков А. Б. Влияние морской капусты и напитка «Альгапект» на минеральный состав крови у детей — жителей г. Мончегорска // Экология человека. 2004. № 2. С. 30–32.
8. Никитин Ю. П., Хаснулин В. И., Гудков А. Б. Современные проблемы северной медицины и усилия учёных по их решению // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2014. № 3. С. 63–72.
9. Ревич Б. А. К определению перечня приоритетных загрязняющих веществ в окружающей среде городов России // Токсикологический вестник. 2002. № 5. С. 6–12.
10. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Р 2.1.10.1920-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.
11. Унгурияну Т. Н., Лазарева Н. К., Гудков А. Б., Бузинов Р. В. Оценка напряжённости медико-экологической ситуации в промышленных городах Архангельской области // Экология человека. 2006. № 2. С. 7–10.

12. EPA. URL: <https://www3.epa.gov/ttn/atw/hlthef/chromium.html> (дата обращения: 12.04.2016).

13. 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. Vol. 286, N 34. P. 30211–30218.

14. Hajat A., Allison M., Diez-Roux A. V. 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. Vol. 26, N 3. P. 310–320.

15. Handzel Z. T. Effects of environmental pollutants on airways, allergic inflammation and the immune response // Rev. Environ. Health. 2000. Vol. 15, N 3. С. 325–336.

16. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity // N. Engl. J. Med. 2000. N 343. P. 338–344.

17. Meng Y., Yu C. H., Li T., Li W., Cai S. X., Li X. Expression and significance of Toll-like receptor-4 in rats lung established by passive smoking or associated with intratracheal instillation of lipopolysaccharide // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2013. Vol. 93, N 28. P. 2230–2234.

18. Mostafavi N., Vlaanderen J., Chadeau-Hyam M. et al. Inflammatory markers in relation to long-term air pollution // Environ. Int. 2015. Vol. 81. P. 1–7.

19. Review of the Environmental Protection Agency's Draft IRIS Assessment of Formaldehyde. Washington, D. C.: The national academies press, 2011. 194 p.

20. 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. Vol. 11, N 10. P. 10036–10050.

21. WHO. 2006. Air Quality Guidelines. Global Update 2005. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 484 p. URL: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf (дата обращения: 04.04.2016).

References

1. Anohin Yu. N. The ecological principle morphofunctional organization of the immune system. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2005, 10, pp. 39-42. [in Russian]
2. Baidakova E. V., Unguryanu T. N., Buzinov R. V., Gudkov A. B. Bronchial Asthma incidence among Arkhangelsk region population. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2011, 12, pp. 8-13. [in Russian]
3. Egorova V. N., Babachenko I. V., Degtyareva M. V., Popovich A. M. *Interleikin-2: obobshchennyi opyt klinicheskogo primeneniya* [Interleukin-2: synthesis of clinical experience]. Saint Petersburg, Ultra Print Publ., 2012, 98 p.
4. Koval'chuk L. V., Svitich O. A., Gankovskaya L. V., Mironshichenkova A. M., Gankovskii V. A. The role of Toll-like receptors in pathogenesis of human infection. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* [Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"]. 2012, 2, pp. 147-153. [in Russian]
5. Lanin D. V., Zajceva N. V. Features of the immune and neuroendocrine regulation among children living in conditions aerotechnogenic exposure to phenol, methanol and formaldehyde. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal* [Russian journal of immunology]. 2015, 9 (2), pp. 74-76. [in Russian]
6. Mironovskaya A. V., Buzinov R. V., Gudkov A. B. Prognostic evaluation of urgent cardiovascular disease in the population of a northern urbanized area. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii* [Public Health of the Russian Federation]. 2011, 5, pp. 66-67. [in Russian]

7. Nikanov A. N., Krivosheev U. K., Gudkov A. B. Influence of laminaria and the drink "Algapekt" on blood mineral composition in children - residents of Monchegorsk. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2004, 2, pp. 30-32. [in Russian]
8. Nikitin Yu. P., Khasnulin V. I., Gudkov A. B. Contemporary problems of Northern medicine and researchers' efforts to solve them. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki* [Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series: Medical and Biological Sciences]. 2014, 3, pp. 63-72. [in Russian]
9. Revich B. A. By definition the list of priority contaminants in the environment of Russian cities. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological Review]. 2002, 5, pp. 6-12. [in Russian]
10. Human Health Risk Assessment from Environmental Chemicals. R 2.1.10.1920-04.. Moscow, Federal center of sanitary inspection Ministry of health of Russia, 2004, 143 p. [in Russian]
11. Unguryanu T. N., Lazareva N. K., Gudkov A. B., Buzinov R. V. Evaluation of medical-ecological situation tension in industrial cities of Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2006, 2, pp. 7-10. [in Russian]
12. EPA. Available at: <https://www3.epa.gov/ttn/atw/hlthef/chromium.html> (accessed 12.04.2016).
13. 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), pp. 30211-30218.
14. Hajat A., Allison M., Diez-Roux A. V., Jenny N. S., Jorgensen N. W., Szpiro A. A. 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), pp. 310-320.
15. Handzel Z. T. Effects of environmental pollutants on airways, allergic inflammation, and the immune response. *Rev Environ Health*. 2000, 15 (3), pp. 325-336.
16. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000, 343, pp. 338-344.
17. Meng Y., Yu C. H., Li T., Li W., Cai S. X., Li X. Expression and significance of Toll-like receptor-4 in rats lung established by passive smoking or associated with intratracheal instillation of lipopolysaccharide. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013, 93 (28), pp. 2230-2234.
18. Mostafavi N., Vlaanderen J., Chadeau-Hyam M., Beelen R., Modig L., Palli D., et al. Inflammatory markers in relation to long-term air pollution. *Environ Int.* 2015, 81, pp. 1-7.
19. Review of the Environmental Protection Agency's Draft IRIS Assessment of Formaldehyde. Washington, D.C.: The national academies press, 2011, 194 p.
20. 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), pp. 10036-10050.
21. WHO. 2006. Air Quality Guidelines. Global Update 2005. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 484 p. Available at: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf (accessed: 04.04.2016).

Контактная информация:

Маснавиева Людмила Борисовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»

Адрес: 665816, Иркутская область, г. Ангарск, мр-н 12а, д. 3, а/я 1170

E-mail: Masnavieva_Luda@mail.ru