

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

УДК 614.71:612.017.1-053.6
doi: 10.17223/19988591/42/10

Л.Б. Маснавиева, И.В. Кудашова

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

Вариабельность показателей иммунной системы при различной ингаляционной нагрузке диоксидом азота воздушной среды

Работа выполнена в рамках Научно-исследовательских работ «Разработка методических подходов к идентификации экологически обусловленных нарушений здоровья населения» № гос. регистрации 01200960987 и «Медико-экологические и социальные аспекты формирования здоровья и качества жизни населения Сибири» № гос. регистрации 01201355912

Загрязнение воздушной среды диоксидом азота может вызвать развитие воспалительных и аллергических реакций и стать причиной заболеваний дыхательной и иммунной систем. Однако нет убедительных доказательств развития сенсибилизации к данному соединению. Обследованы две группы подростков с индивидуальными коэффициентами опасности воздействия диоксида азота менее 0,5 и от 0,5 до 1,0. У школьников изучены сывороточные уровни аутоантител, отражающих состояние иммунной системы, содержание цитокинов (IL-2, IL-10, INF- α , INF- γ) и IgA в крови и смывах из носа. Проведена оценка аллергической настроенности организма подростков по уровню общего IgE, количеству эозинофильных гранулоцитов в назальной слизи и реакции торможения миграции лейкоцитов крови с нитритом натрия при различной ингаляционной нагрузке диоксидом азота. Установлено повышение иммунореактивности аутоантител к β 2-гликопротеину I и к Fc-фрагменту IgG в крови и снижение содержания IL-10 и INF- γ в смывных водах из носа подростков с увеличением ингаляционной нагрузки диоксидом азота, которые могут свидетельствовать о наличии воспалительных процессов, развитии адаптационных реакций, а также напряжении местного иммунитета. В реакции торможения миграции лейкоцитов доказано наличие сенсибилизации к нитриту натрия у 29,6% обследованных. Развитие гиперчувствительности не имеет прямой зависимости от уровня воздействия диоксидом азота.

Ключевые слова: иммунная система; цитокины; иммуноглобулины; диоксид азота; подростки; загрязнение воздушной среды.

Введение

В современном мире адаптация организма к быстро меняющимся внешним факторам является важной составляющей формирования здоровья.

Напрямую или опосредованно на человека действуют многие факторы, но наибольшее влияние оказывает атмосферный воздух [1]. Показано, что в периоды, когда содержание взвешенных частиц, оксидов азота (NO_x) и других загрязнителей атмосферного воздуха повышено, возрастает уровень обращаемости за медицинской помощью [2, 3]. Это свидетельствует о негативном влиянии данных соединений на здоровье. Основным источником поступления диоксида азота (NO_2) в атмосферный воздух является горение органического топлива при лесных, торфяных и угольных пожарах, в двигателях автомобильного транспорта. Причем выбросы NO_x в составе выхлопных газов транспорта обеспечивают до 80% его поступления в атмосферу [4]. При поступлении в организм NO_2 участвует в реакциях образования NO [5, 6], являющегося одним из ключевых медиаторов окислительного стресса [7, 8] и регулятором воспаления [9]. Следует отметить, что NO является короткоживущей молекулой и быстро переходит в NO_2^- и NO_3^- [7]. Оксид азота, обнаруживающийся практически во всех тканях организма человека, обладает широким спектром биологического действия [5, 10, 11], которое может иметь разную направленность в различных тканях [5].

В последние десятилетия увеличивается число случаев развития аллергонепереносимости к различным химическим веществам [12]. Наличие сенсибилизирующих свойств также установлено у поллютантов атмосферного воздуха [13, 14]. Однако в настоящее время отсутствуют данные, доказывающие наличие сенсибилизирующего действия у диоксида азота. В то же время известно, что такие соединения, как фенол, формальдегид, диоксиды азота и серы стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, вызывают изменения в показателях гуморального иммунитета [15–19]. Следует учесть, что влияние химических поллютантов на иммунную систему наиболее опасно в критические периоды ее становления (неонатальный период, возраст 3–5 лет, период полового созревания), когда иммунный ответ на антигенные воздействия может быть неадекватным (недостаточно или чрезмерно для защиты) и приводить к развитию патологии [20]. В связи с этим цель работы – изучение показателей гуморального иммунитета и аллергической настроенности организма подростков при различной ингаляционной нагрузке диоксидом азота воздушной среды.

Материалы и методики исследования

В исследование, которое проводилось с 2009 по 2014 г. в ранние весенние периоды, включены 659 подростков (13–16 лет), проживающих на территории Иркутской области (г. Ангарск, $52^\circ 34'$ с.ш.; г. Саянск $54^\circ 07'$ с.ш.; пос. Китой, $52^\circ 36'$ с.ш., с. Раздолье, $52^\circ 26'$ с.ш.). Критериями включения школьников в исследование являлись: постоянное проживание и посещение общеобразовательных учреждений на территории изучаемых районов, отсутствие острых и обострения хронических заболеваний на момент обследования и

в течение двух недель до него, а также подписание их родителями или законными представителями информированного согласия. При помощи анкетирования собраны анамнестические данные, информация о распорядке дня учащихся.

Для оценки ингаляционной нагрузки диоксидом азота на организм подростков применялся персонифицированный подход. Индивидуальные коэффициенты опасности (НQ) воздействия NO_2 рассчитывали в соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [21]. Расчет осуществляли по данным контроля за содержанием примесей в атмосферном воздухе на стационарных постах Гидрометеослужбы за период с 2003 до 2014 г., в воздухе жилых и учебных помещений (данные химического анализа ФГБНУ ВСИМЭИ, канд. биол. наук Л.Г. Лисецкой и канд. биол. наук Н.А. Тараненко) с учетом информации об организации учебного процесса и отдыха школьников, а также их антропометрических и спирометрических параметров [22]. Обследованные разделены на две группы в соответствии с рассчитанными НQ: группу I составили 336 подростков с $\text{HQ} < 0,50$, в группу II вошли 323 школьника с $0,50 \leq \text{HQ} < 1,00$.

В утренние часы натощак из локтевой вены подростков произведен забор крови при помощи вакуумных систем, взяты назальная слизь и смывные воды из носовых ходов.

Для оценки состояния иммунной системы подростков использовали данные об относительном содержании специфических аутоантител (ауто-АТ) в сыворотке крови, которые определяли полуколичественным методом иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетах тест-системы «Эли-Висцеро-Тест-16 (детская панель)» («МИЦ Иммунокулус», Россия). В качестве антигенов использовались: нативная ДНК (нДНК), Fc-фрагмент иммуноглобулинов G (Fc-фрагмент IgG), бета2-гликопротеин I ($\beta 2$ -ГП I). Оптимумом относительного содержания ауто-АТ каждой специфичности в соответствии с рекомендациями производителя тест-систем считали диапазон от -20 до $+10\%$.

В сыворотке крови и смывах из носа обследуемых методом ИФА изучено содержание интерлейкинов-2 и -10 (IL-2, IL-10), интерферонов – альфа и – гамма (INF- α , INF- γ), иммуноглобулина A (IgA) при помощи тест-наборов («Вектор-БЕСТ», Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Референтными уровнями цитокинов в крови являлись концентрации IL-2 и IL-10 от 0 до 10 пг/мл, INF- α – 0–5 пг/мл, INF- γ – до 15 пг/мл, IgA от 1,69 до 5,47 мкг/мл. Содержание цитокинов в смывных водах стандартизовано относительно уровня белка в этих же пробах и выражено в пг/мг белка или мкг/мг белка (для секреторного IgA). Определение концентрации общего белка в смывных водах осуществляли биуретовым методом при помощи тест-набора Total Protein («Human», Германия).

Для оценки аллергической настроенности организма в сыворотке крови методом ИФА определяли уровень общего иммуноглобулина E (IgE) при по-

мощи тест-системы Total IgE («Хема», Германия), в мазках назальной слизи, окрашенных по Романовскому, подсчитывали количество эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов [23].

Наличие сенсibilизации к химическим соединениям выявляли проведением реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ). Учитывая, что в организме человека молекулы NO_x подвергаются метаболизму, в результате которого образуются анионы NO_2^- и NO_3^- [13, 24], реакцию торможения миграции проводили с добавлением нитрита натрия в качестве хемокинетического фактора. Интактным контролем являлась культуральная среда без добавления хематтрактанта, положительным – культуральная среда с митогеном (фитогемагглютинин). Размер колонии определяли визуально по шкале внутреннего окуляра бинокулярной лупы. Индекс миграции (ИМ) вычисляли по соотношению размеров колоний тестируемых образцов к положительному контролю. ИМ, лежащие за пределами диапазона (–20% – +20%), считали положительными.

Статистическую обработку результатов осуществляли в пакете прикладных программ StatSoft STATISTICA 6.0. В связи с выявленной асимметрией рядов распределения для межгруппового сравнения количественных показателей использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни, для корреляционного анализа – ранговую корреляцию Спирмена. Выявление межгрупповых различий в частоте встречаемости признака осуществляли в тесте сравнения относительных частот. Результаты исследования представлены в виде медианы (Med) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (LQ–UQ), частота встречаемости признака в выборке – в виде процентов и доверительного интервала (ДИ). Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Известно, что в норме обновление клеточного состава тех или иных органов и систем имеет постоянный уровень. В процессе элиминирования клеток, подвергшихся апоптозу, участвуют специфические ауто-АТ. Так как активность апоптоза у здоровых лиц невысока и изменяется незначительно, в сыворотке крови ауто-АТ обнаруживаются в малых количествах и их содержание колеблется в узких диапазонах [25]. Активация или угнетение тех или иных процессов в иммунной системе сопровождается изменениями продукции ауто-АТ, отражающих ее состояние [26]. Несмотря на то, что воздействующая доза NO_2 была ниже референтной, сравнительный анализ относительного содержания специфических ауто-АТ, характеризующих состояние иммунной системы, позволил выявить статистически значимые различия в зависимости от ингаляционной нагрузки данным соединением. Выявлены более высокие уровни ауто-АТ к $\beta 2$ -ГП I и к Fc-фрагменту IgG у школьников группы II, по сравнению с группой I (таблица).

Показатели иммунной системы подростков с различным коэффициентом опасности воздействия диоксидом азота, Med (LQ-UQ)
[Parameters of the immune system of adolescents with different hazard index of exposure to nitrogen dioxide, Med (LQ-UQ)]

Изучаемые показатели [Studied parameters]	Субстрат [Substrate]	Группа I [Group I]	Группа II [Group II]	<i>p</i>
Аутоантитела к нативной ДНК, % [Autoantibodies to native DNA, %]	Кровь [Blood]	-1,42 (-11,77 – 12,96)	-2,24 (-11,16 – 8,68)	0,559
Аутоантитела к β 2-гликопротеину I, % [Autoantibodies to β 2-glycoprotein I, %]		-9,16 (-22,50 – 3,26)	-2,23 (-15,75 – 8,43)	0,000
Аутоантитела к Fc-фрагменту IgG, % [Autoantibodies to the Fc-fragment of IgG, %]		-4,86 (-11,31 – 2,89)	1,34 (-6,94 – 10,37)	0,000
Интерлейкин-2, пг/мл [Interleukin-2, pg/ml]		2,73 (0,32 – 5,89)	3,02 (0,01 – 5,60)	0,312
Интерлейкин-10, пг/мл [Interleukin-10, pg/ml]		2,51 (0,27 – 5,77)	3,34 (0,99 – 6,23)	0,056
Интерферон - α , пг/мл [Interferon- α , pg/ml]		1,43 (0,01 – 6,68)	0,81 (0,01 – 5,30)	0,503
Интерферон - γ , пг/мл [Interferon- γ , pg/ml]		1,99 (0,01 – 5,15)	1,12 (0,01 – 4,38)	0,076
Иммуноглобулин A, мкг/мл [Immunoglobulin A, μ g/ml]		4,01 (1,96 – 6,87)	3,20 (2,10 – 5,80)	0,307
Иммуноглобулин E, МЕд/мл [Immunoglobulin E, IU ml]		32,60 (11,03 – 85,04)	36,05 (7,99 – 92,26)	0,492
Индекс миграции лейкоцитов в реакции с нитритом натрия [Migration index of leukocytes in the inhibition reaction with sodium nitrite], %		7,48 (-25,37 – 8,00)	0,01 (-12,89 – 15,07)	0,024
Эозинофилы [Eosinophils], %	Назальная слизь [Nasal mucus]	0,00 (0,00 – 8,00)	2,00 (0,00 – 11,00)	0,004
Интерлейкин-2, пг/мг белка [Interleukin-2, pg/mg protein]	Смывы из носовых ходов [Flushing from the nasal passages]	8,57 (3,09 – 28,57)	11,26 (4,12 – 22,52)	0,873
Интерлейкин-10, пг/мг белка [Interleukin-10, pg/mg protein]		44,05 (21,14 – 85,85)	22,51 (12,32 – 58,59)	0,002
Интерферон- α , пг/мг белка [Interferon- α , pg/mg protein]		18,31 (9,57 – 56,28)	18,83 (8,35 – 40,61)	0,294
Интерферон- γ , пг/мг белка [Interferon- γ , pg/mg protein]		16,10 (2,29 – 46,48)	11,89 (0,83 – 27,99)	0,009
Секреторный Иммуноглобулин A, мкг/мг белка [Secretory IgA, μ g/mg protein]		32,95 (8,93 – 81,62)	34,20 (17,32 – 69,34)	0,433

Примечание. *p* – Уровень значимости различий.

[Note. *p* - Difference reliability].

При изучении частоты встречаемости случаев превышения референтных уровней ауто-АТ в группах I и II было установлено, что доля лиц с гипериммунореактивностью ауто-АТ к β 2-ГП I и к Fc фрагменту IgG в группе подростков с $HQ \geq 0,5$ статистически значимо выше (21,57 ДИ[16,52 – 26,62]% и 24,71 ДИ[19,41 – 30,00]%), чем у их сверстников с более низкими значениями HQ (13,38 ДИ[9,42 – 17,34]%, $p=0,012$ и 11,27 ДИ[7,59 – 14,95]%, $p<0,001$ соответственно). По данным литературы, относительные уровни ауто-АТ к

β 2-ГПИ и к Fc-фрагменту IgG возрастают при любых активных или недавно перенесенных инфекционных, воспалительных и аутоиммунных процессах. Повышение содержания 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 [25]. Таким образом, выявленные изменения уровней аутоантител свидетельствуют об изменении активности апоптоза, которое может быть обусловлена хроническим ингаляционным воздействием диоксида азота.

Оценка содержания цитокинов в сыворотке крови подростков не выявила статистически значимых межгрупповых различий. Отмечена тенденция к повышению уровней IL-10 и снижению INF- γ у школьников с $HQ \geq 0,5$. Доля лиц с отклонениями уровней IL-2 и IL-10 от референтных значений в группах I и II не различалась ($p=0,193$, $p=0,970$ соответственно) и составляла от 8,23 до 11,43%. Повышенные концентрации INF- α зарегистрированы у 28,21 ДИ[22,97 – 33,44]% и 29,67 ДИ[24,06 – 35,27]% обследованных I и II групп соответственно ($p=0,712$). Частота встречаемости повышенных уровней INF- γ в группах не превышала 2% (1,66 ДИ[0,17 – 3,15]% и 1,79 ДИ[0,16 – 3,41]%, $p=0,939$ для I и II групп соответственно). Так как IL-10 усиливает В-клеточную пролиферацию и синтез иммуноглобулинов [27], в том числе IgA, можно было ожидать, что изменение его содержания отразится на концентрациях указанного выше иммуноглобулина. Однако проведенные исследования не выявили различий в уровнях IgA и частоте встречаемости его отклонений от референтного диапазона в крови подростков обеих групп. Каждый пятый подросток с $HQ < 0,5$ и $HQ \geq 0,5$ имел повышенный уровень IgA (18,46 ДИ[13,94 – 22,97]% и 17,37 ДИ[12,72 – 22,03]% соответственно), а его пониженные значения установлены у каждого третьего школьника из группы I (33,89 ДИ[28,39 – 39,40]%) и у каждого четвертого – из группы II (26,25 ДИ[20,85 – 31,66]%). Учитывая, что сывороточный IgA является мощным противовоспалительным эффектором [28], дефицит этого иммуноглобулина, в том числе и транзиторный, может являться причиной частых инфекций респираторного тракта и хронических бронхолегочных заболеваний [9].

Перманентное воздействие химических соединений, загрязняющих воздушную среду и оказывающих токсическое, сенсибилизирующее и раздражающее действие на слизистую оболочку дыхательного тракта, не может не сказываться на состоянии его местного иммунитета. При нормальном функционировании иммунной системы внешнее воздействие, например респираторная инфекция, вызывает развитие последовательного строго детерминированного каскада неспецифических и специфических реакций между молекулами и клетками иммунной системы [29, 30]. В то время как именно низкие концентрации экопатогенов наиболее часто обуславливают иммунопатологические реакции организма (сенсибилизацию или иммунную недостаточность), транзиторные ферментопатии, ирритативные воздействия на

органы дыхания и, следовательно, развитие неадекватного ответа на воздействие [9, 31]. При взаимодействии оксидов азота с влажной поверхностью слизистых оболочек образуется азотная и азотистая кислоты, которые оказывают раздражающее и повреждающее действия на слизистые оболочки и альвеолярную ткань легких, увеличивают проницаемость стенок капилляров, альвеол [32]. Как следствие, человек становится более восприимчивым к патогенам, вызывающим болезни дыхательных путей, что подтверждается увеличением обращаемости к врачу детей с острыми респираторными инфекциями при повышении уровней NO_2 в атмосферном воздухе [2].

При изучении показателей местного иммунитета подростков с различным уровнем ингаляционной нагрузки диоксидом азота выявлено, что уровень IL-10 в смывных водах из носа в группе II был в 2 раза ниже, чем в группе I. Концентрация INF- γ также была статистически значимо ниже в группе II по сравнению с группой I. При этом не наблюдалось различий в содержании IL-2, INF- α и секреторного IgA между выборками школьников с $\text{HQ} < 0,5$ и с $\text{HQ} \geq 0,5$. Известно, что IL-10 подавляет эффекторные функции Т-клеток, натуральных киллеров, макрофагов и нейтрофилов, является ингибитором синтеза цитокинов Т-хелперов 1, хемокинов, INF- γ , а также усиливает В-клеточную пролиферацию и секрецию иммуноглобулинов [27, 33–35]. Следовательно, угнетение синтеза и секреции IL-10 должно приводить к ослаблению ингибирующего действия данного цитокина на синтез INF- γ и, как следствие, вызывать повышение его содержания. В полученных нами результатах при увеличении HQ снижался уровень как IL-10, так и INF- γ , что может указывать на нарушения в цитокиновой регуляции местного иммунитета при хроническом ингаляционном воздействии NO_2 . Данные литературы свидетельствуют, что одними из наиболее значимых неспецифических факторов защиты являются INF- α и INF- γ , поскольку они не только воздействуют на вирусы и другие микроорганизмы, но и влияют на функционирование секреторного и системного гуморального иммунитета, являясь их модуляторами [36, 37]. Следовательно, снижение уровня INF- γ в смывах из носа также свидетельствует о напряженности гуморального звена местного иммунитета, возникающего с увеличением ингаляционной нагрузки NO , и может указывать на формирование предрасположенности к развитию заболеваний верхних дыхательных путей.

Несмотря на то, что нет прямых доказательств сенсibilизирующего действия NO_2 , формирование чувствительности к нему может быть обусловлено каскадом про- и противовоспалительных реакций, вызванных изменением биохимических процессов и развитием окислительного стресса при воздействии данного вещества [14, 15, 38]. В связи с этим проведена оценка показателей, отражающих наличие сенсibilизации организма подростков в группах с различным HQ. Концентрация IgE в крови школьников из групп I и II не различалась, и среднегрупповые значения находились в пределах референтных значений, при этом у 30% подростков в каждой из групп его

уровни были выше границы референтного диапазона ($p = 0,920$). При анализе относительного содержания эозинофилов в назальной слизи подростков с различным НQ воздействия NO_2 было выявлено, что их количество у школьников II группы было выше, чем в группе I.

При оценке реакции торможения миграции лейкоцитов на нитрит натрия было установлено, что в группе школьников с более высокими значениями НQ доля лиц с повышенным торможением ($\text{ИМ} < -20\%$) была в 1,8 раза меньше (14,78 ДИ[8,30 – 21,27]%) по сравнению с группой I (26,87 ДИ[16,25 – 37,48]%, $p=0,048$), а частота встречаемости активации миграции лейкоцитов ($\text{ИМ} > +20\%$) в группах была одинаковой (10,45 ДИ[3,12 – 17,77]% и 10,43 ДИ[4,85 – 16,02]%). Таким образом, у 37,3% подростков из I группы и у 25,2% – из II группы отмечается положительная реакция на нитрит натрия в РТМЛ, что указывает на наличие сенсibilизации организма к данному соединению. Поскольку нами не выявлено межгрупповых различий в частоте встречаемости положительных ИМ в зависимости от уровня ингаляционной нагрузки NO_2 , можно заключить, что при развитии сенсibilизации к нитриту натрия не наблюдается дозо-зависимого эффекта.

Далее при помощи корреляционного анализа проведена оценка связей между НQ воздействия диоксида азота и показателями иммунной системы в группах I и II. При $\text{НQ} < 0,5$ выявлены отрицательные ассоциации между НQ и уровнем ауто-АТ к $\beta 2$ -ГП I ($R=-0,42$, $p<0,001$) и положительные – с содержанием IL-2 ($R=0,49$, $p<0,001$), INF- α ($R=0,59$, $p<0,001$), INF- γ ($R=0,53$, $p<0,001$), IgA ($R=0,56$, $p<0,001$). При увеличении НQ более 0,5 описанные выше корреляционные связи нарушались: их сила снижалась ($R<0,30$) или уровень статистической значимости превышал критический ($p>0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения содержания изучаемых показателей имеют линейную зависимость от уровня ингаляционной нагрузки диоксидом азота только при $\text{НQ} < 0,5$, при большем коэффициенте опасности действие данного токсиканта на показатели иммунной системы неоднозначно.

Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований обнаружена зависимость содержания специфических ауто-АТ, отражающих состояние иммунной системы, показателей цитокинового профиля слизистой носа подростков от уровней загрязнения воздушной среды диоксидом азота. С увеличением НQ воздействия диоксида азота иммунореактивность ауто-АТ к $\beta 2$ -ГП I и к Fc-фрагменту IgG в крови подростков повышалась, а содержание IL-10 и INF- γ в смывных водах из носа – снижалось, что свидетельствует о напряженности гуморального звена иммунитета. У 29,6% подростков в РТМЛ выявлена сенсibilизация к нитриту натрия, что указывает на наличие у них гиперчувствительности замедленного типа к данному

соединению. Полученные результаты доказывают факт влияния ингаляционной нагрузки диоксидом азота на наличие к нему сенсibilизации, развитие которой не имеет прямой зависимости от уровня этого поллютанта.

Литература

1. Ефимова Н.В., Дорогова В.Б., Журба О.М., Никифорова В.А. Оценка воздействия фтора на детское население Иркутской области // Медицина труда и промышленная экология. 2009. № 1. С. 23–26.
2. Оконенко Т.И., Гатилов Д.В. Обращаемость больных бронхиальной астмой и острым гнойным конъюнктивитом в зависимости от уровня загрязнения атмосферы // Экология человека. 2013. № 4. С. 61–64.
3. Sunyer J., Schwartz A., Tobias B., Macfarlane D., Garcia J., Antó J.M. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at risk of death associated with urban particle air pollution: a casecrossover analysis // Am. J. Epidemiol. 2000. № 151. PP. 50–56.
4. Тронин А.А., Крицук С.Г., Латыпов И.Ш. Диоксид азота в воздушном бассейне России по спутниковым данным // Современные проблемы дистанционного зондирования Земли из космоса. 2009. Т. 6. № 2. С. 217–223.
5. Малахов В.О., Загородня Г.М., Личко В.С., Джанелідзе Т.Т., Волох Ф.О. Проблема оксиду азоту в неврології. Суми : Видавництво СумДПУ ім. А.С. Макаренка, 2009. 242 с.
6. Евсеев В.А., Миковская О.И. Нейроиммунопатология: иммуноагрессия, дисрегуляция, перспективы адаптивной иммунотерапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. Т. 102. № 5. С. 60–64.
7. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (дата обращения: 08.02.2018).
8. Дубовская Л. В., Колеснева Е. В., Князев Д. М., Волотовский И. Д. Защитная роль оксида азота при окислительном стрессе, индуцированном в растениях табака пероксидом водорода // Физиология растений. 2007. Т. 54. № 6. С. 847–855.
9. Ting H.H., Timimi F.K., Boles K.S., Creager S.J., Ganz P., Creager M.A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with past episodes of bronchiolitis in the development of asthma // J Clin Invest. 1996. № 97 (1). PP. 22–28.
10. Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система // Успехи физиологических наук. 2001. Т. 32. № 3. С. 49–65.
11. Tschakovsky M.E., Joyner M.J. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise // Appl Physiol Nutr Metab. 2008. Vol. 33. № 1. PP. 151–160.
12. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Гончаров И.Ю., Саган Л.Г., Митронин А.В., Годунова М.И. Диагностика аллергонепереносимости протезных материалов // Российский стоматологический журнал. 2005. № 6. С.25–32.
13. Kim B.J., Seo J.H., Jung Y.H., Kim H.Y., Kwon J.W., Kim H.B., Lee Y., Park S., Yu J., Kim H.C., Leem J.H., Lee J.Y., Sakong J., Kim S.Y., Lee C.G., Kang D.M., Ha M., Hong Y.C., Kwon H.J., Hong S.J. Air pollution interacts with past episodes of bronchiolitis in the development of asthma // Allergy. 2013. Vol. 68. № 4. PP. 517–523. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12104/epdf> (дата обращения: 25.11.2016).
14. Vimercati L., Gatti M.F., Baldassarre A., Nettis E., Favia N., Palma M., Martina GL, Di Leo E, Musti M. Occupational Exposure to Urban Air Pollution and Allergic Diseases // Int J Environ Res Public Health. 2015. Vol. 12. N 10. P.12977–12987. doi:10.3390/ijerph121012977 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627011/ (дата обращения: 23.11.2016).

15. Анохин Ю.Н. Экологический принцип морфофункциональной организации иммунной системы // *Экология человека*. 2005. № 10. С 39–42.
16. Handzel Z.T. Effects of environmental pollutants on airways, allergic inflammation, and the immune response // *Rev Environ Health*. 2000. Vol. 15, № 3. PP. 325–336.
17. 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. № 34. PP. 30211–30218. doi: 10.1074/jbc.M111.238824
18. Hajat A., Allison M., Diez-Roux A.V., Jenny N.S., Jorgensen N.W., Szpiro A.A., Vedal S., Kaufman J.D. 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, № 3. PP. 310–320. doi: [10.1097/EDE.0000000000000267](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000267).
19. Mostafavi N., Vlaanderen J., Chadeau-Hyam M., Beelen R., Modig L., Palli D., Bergdahl I.A., Vineis P., Hoek G., Kyrtopoulos S.A., Vermeulen R. Inflammatory markers in relation to long-term air pollution // *Environ Int*. 2015. № 81. PP. 1–7. doi: [10.1016/j.envint.2015.04.003](https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.04.003).
20. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями. М. : Оверлей, 2009. 144 с.
21. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Р2.1.10.1920-04. М. : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.
22. Маснавиева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудаева И.В. Индивидуальные риски здоровью подростков, обусловленные загрязнением воздушной среды, и их связь с уровнями специфических аутоантител // *Гигиена и санитария*. 2016. Т. 95, № 8. С. 738–742.
23. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 717 с.
24. Гоженко А.И., Насибуллин Б.А., Кохно Ю.С. Активность NO-синтазы слизистой оболочки желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Вестник РАМН*. 2000. № 7. С. 8–10.
25. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные ауто-антитела и проблемы наномедицины). М. : Миклош, 2011. 218 с.
26. Маснавиева Л.Б., Кудаева И.В. Содержание специфических аутоантител, характеризующих состояние нервной и иммунной систем, у подростков с различным уровнем адаптационных возможностей // *Нейрокомпьютеры*. 2015. № 1. С. 25–30.
27. Ляшенко А.А., Уваров В.Ю. К вопросу о систематизации цитокинов // *Успехи современной биологии*. 2001. Т. 121. № 6. С. 589–603.
28. Кузнецов А.В. Иммуноглобулин А у детей, современные представления о его противовоспалительных и провоспалительных эффекторных функциях // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 2–1. С. 198–203
29. Gordon S.B., Read R.C. Macrophage defences against respiratory tract infections // *British Medical Bulletin*. 2002. Vol. 61. PP. 45–61.
30. Malaponte G., Bevelacqua V., Volti G., Petrino M., Nicotra G., Sapuppo V., Li Volti S., Travali S., Mazzarino M.C. Soluble adhesion molecules and cytokines in children affected by recurrent infections of the upper respiratory tract // *Ped. Research*. 2004. Vol. 55. PP. 666–673.
31. Леонова М.В., Ефременкова О.В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей // *Качественная практическая практика*. 2002. № 1. С. 14–22.
32. Лим Т.Е. Влияние транспортных загрязнений на здоровье человека. Обзор литературы // *Экология человека*. 2010. № 1. С. 4–9.

33. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 8. С. 5–7.
34. Asadullah K., Sterry W., Volk H.D. Interleukin-10 therapy review of new approach // Pharmacological reviews. 2003. Vol. 55, № 2. PP. 241–269.
35. Lan R.Y., Ansari A.A., Lian Z.X., Gershwin M.E. Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity // Autoimmun. Rev. 2005. Vol. 4. № 6. PP. 351–363.
36. Щеплягина Л.А. Секреторный иммуноглобулин А в формировании иммунитета в детском возрасте // Лечение и профилактика. 2016. № 3 (19). С. 49–55.
37. Khaitov R.M. Physiology of the immune system // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2000. Т. 87. № 8. С. 1060–1071.
38. Кудяева И.В., Бударина Л.А., Маснавиева Л.Б. Закономерности нарушений биохимических процессов при воздействии нейротоксических веществ различной природы // Медицина труда и промышленная экология. 2008. № 8. С. 7–11

*Поступила в редакцию 23.03.2018 г.; повторно 15.05.2018 г.;
принята 17.05.2018 г.; опубликована 15.06.2018 г.*

Авторский коллектив:

Маснавиева Людмила Борисовна – канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене Федерального государственного бюджетного научного учреждения Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований (Россия, 665827, г. Ангарск, Иркутская область, 12-а микрорайон, 3).

E-mail: Masnavieva_luda@mail.ru

Кудяева Ирина Валерьевна – д-р мед. наук, доцент, зам. директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований (Россия, 665827, г. Ангарск, Иркутская область, 12-а микрорайон, 3).

E-mail: Kudaeva_irina@mail.ru

For citation: Masnavieva LB, Kudaeva IV. Variability of the immune system parameters under different inhalation loads with nitrogen dioxide of the air. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya* = *Tomsk State University Journal of Biology*. 2018;42:192-206. doi: 10.17223/19988591/42/10
In Russian, English Summary

Liudmila B. Masnavieva, Irina V. Kudaeva

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research

Variability of the immune system parameters under different inhalation loads with nitrogen dioxide of the air

It is known that air pollution with nitrogen dioxide creates prerequisites for formation of inflammatory and allergic diseases of the respiratory and immune systems. The literature data indicate that the effects of this substance can be ambiguous and multidirectional, and convincing evidence of development of sensitization to nitrogen dioxide does not exist. The aim of this work was to study the parameters of humoral immunity and sensitization of adolescents with different inhalation loads with nitrogen dioxide. We studied 659 healthy teenagers (13-16 years), living in cities and rural areas of Irkutsk region (Angarsk, 52°34'N; Sayansk 54°07'N; Kitoy, 52°36'N; Razdolye, 52°26'N), in 2009-2014.

We investigated the content of nitrogen dioxide in the atmospheric air of settlements, as well as the air of residential and educational premises, in which students live and

study. Anamnestic data and information about the students' daily routine were collected by means of a questionnaire. We calculated the individual inhalation load with nitrogen dioxide and hazard factors (HQ) of its effects on the organism of adolescents. The concentration of this compound in the air and the personalized data of the subjects were taken into account in the calculation of inhalation load and HQ. Two groups of adolescents were formed according to individual risk factors. Schoolchildren with $HQ < 0.5$ were included in group I, and adolescents with $0.5 \leq HQ < 1.0$ constituted group II. Serum levels of autoantibodies reflecting the state of the immune system, cytokine content (IL-2, IL-10, INF- α , INF- γ), IgA in the blood and flushing from the nose were studied in the examined individuals. We assessed allergic mood of the organism of adolescents according to the level of total IgE and studied the number of eosinophilic granulocytes in nasal mucus and the inhibition of the migration of blood leukocytes with sodium nitrite under different inhalation load with nitrogen dioxide. For statistical analysis, we used non-parametric tests (Mann-Whitney U-test, Spearman's rank correlation).

As a result, we found out that the immunoreactivity of autoantibodies to $\beta 2$ -glycoprotein I and Fc-fragment IgG in the blood of adolescents increased with an increase in the inhalation load with nitrogen dioxide (See Table). The proportion of individuals with autoantibodies' immunoreactivity to $\beta 2$ -glycoprotein I and to the IgG Fc fragment exceeding the reference level in group II was higher than among adolescents in group I. These changes may indicate the presence of inflammatory reactions accompanying the development of adaptive or maladaptive processes. We noted a tendency to increase the levels of IL-10 and decrease INF- γ in schoolchildren with $HQ \geq 0.5$. We established that about 30% of the tested students had IgA levels below the reference. Also, we studied the indices of local immunity under different inhalation loads with nitrogen dioxide.

The decrease in the content of IL-10 and INF- γ in the nasal flush, which was detected in adolescents with risk factors of 0.5 and above, may indicate the stress of local immunity in these individuals. Associations between the hazard coefficient and levels of autoantibodies to $\beta 2$ -glycoprotein, IL-2, INF- α , INF- γ and IgA were established in the blood of schoolchildren at $HQ < 0.5$. Correlation connections were disrupted when the inhalation load with nitrogen dioxide increased ($HQ \geq 0.5$), which may indicate an ambiguous effect of this toxicant on the immune system at this level of pollutant load. Elevated IgE levels were detected in every third teenager in each group. The number of eosinophilic granulocytes in the nasal mucus of schoolchildren from $0.5 \leq HQ < 1.0$ was higher, compared to their peers having a lower inhalation load with nitrogen dioxide. The presence of sensitization to sodium nitrite was proved by the inhibition of leukocyte migration in 29.6% of the examined subjects. The obtained results prove the effect of inhalation load with nitrogen dioxide on the presence of sensitization to it, which does not directly depend on the level of exposure to nitrogen dioxide. Thus, as a result of our studies, we found a relationship between the air pollution with nitrogen dioxide, the levels of specific autoantibodies, reflecting the state of the immune system, and the parameters of the cytokine profile of the nasal mucosa of adolescents.

The paper contains 1 Table and 38 References.

Key words: immune system; cytokines; immunoglobulins; adolescents.

Funding: This work was carried out within the framework of the research "Development of methodological approaches to the identification of environmentally caused disorders of public health" (No 01200960987), and "Medico-ecological and social aspects of the formation of health and the quality of life of the population of Siberia" (No 01201355912).

References

1. Efimova NV, Dorogova VB, Zhouba OM, Nikiforova VA. Evaluating fluorine effects in children of Irkutsk area. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2009;(1):23-26. In Russian
2. Okonenko TI, Gatilov DV. Appealability of patients with bronchial asthma and acute purulent conjunctivitis depending on air pollution level. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2013;4:61-64. In Russian
3. Sunyer J, Schwartz A, Tobias B, Macfarlane D, Garcia J, Antó JM. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at risk of death associated with urban particle air pollution: a casecrossover analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2000;(151):50-56.
4. Tronin AA, Kritsuk SG, Latypov ISH. Satellite observations of nitrogen dioxide in Russia. *Sovremennye problemy distantsionnogo zondirovaniya Zemli iz kosmosa = Current Problems in Remote Sensing of the Earth from Space*. 2009;6(2):217-223. In Russian, English Summary
5. Malakhov VO, Zavgorodnya GM, Lichko VS, Dzhaneldidze TT, Volokh FO. Problema oksidu azotu v nevrologii [Problem of nitrogen oxide in neurology]. Sumi: Vidavnistvo SumDPU im. A.S. Makarenka; 2009. 242 p. In Ukrainian
6. Evseev VA, Mikovskaya OI. Neyroimmunopatologiya: immunoagressiya, dizregulyatsiya, perspektivy adaptivnoy immunoterapii [Neuroimmunopathology: immunoaggression, dysregulation, and prospects of adaptive immunotherapy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2002;102(5):60-64. In Russian
7. Kuznetsova VL, Soloveva AG. Nitric oxide: properties, biological role, and mechanisms of action. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;4:462. In Russian
8. Dubovskaya LV, Kolesneva EV, Knyazev DM, Volotovskii ID. Protective role of nitric oxide during hydrogen peroxide-induced oxidative stress in tobacco plants. *Russian Journal of Plant Physiology*. 2007;54(6):755-762. doi: [10.1134/S1021443707060064](https://doi.org/10.1134/S1021443707060064)
9. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1996;97(1):22-28. doi: [10.1172/JCI118394](https://doi.org/10.1172/JCI118394)
10. Markov HM. Nitrogen Oxide and the Cardio-Vascular System. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2001;32(3):49-65. In Russian
11. Tschakovsky ME, Joyner MJ. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(1):151-160.
12. Lebedev KA, Ponyakina ID, Goncharov IYu, Sagan LG, Mitronin AV, Godunova MI. Diagnostics of allergen-tolerance of prosthetic materials. *Rossiiskii Stomatologicheskii Zhurnal*. 2005;(6):25-32. In Russian
13. Kim BJ, Seo JH, Jung YH, Kim HY, Kwon JW, Kim HB, Lee Y, Park S, Yu J, Kim HC, Leem JH, Lee JY, Sakong J, Kim SY, Lee CG, Kang DM, Ha M, Hong YC, Kwon HJ, Hong SJ. Air pollution interacts with past episodes of bronchiolitis in the development of asthma. *Allergy*. 2013;68(4):517-523. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12104/epdf> (accessed 25.11.2016).
14. Vimercati L, Gatti MF, Baldassarre A, Nettis E, Favia N, Palma M, Martina GL, Di Leo E, Musti M. Occupational exposure to urban air pollution and allergic diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(10):12977-12987. doi: [10.3390/ijerph121012977](https://doi.org/10.3390/ijerph121012977) Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627011/ (accessed 23.11.2016).
15. Anohin YuN. Ecological principle morphofunctional organization of immune system. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2005;10:39-42. In Russian
16. Handzel ZT. Effects of environmental pollutants on airways, allergic inflammation, and the immune response. *Rev. Environ. Health*. 2000;15(3):325-336.

17. Geraghty P, Dabo AJ, 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):30211-30218. doi: [10.1074/jbc.M111.238824](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.238824)
18. Hajat A, Allison M, Diez-Roux AV, Jenny NS, Jorgensen NW, Szpiro AA, Vedral S, Kaufman JD. 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):310-320. doi: [10.1097/EDE.0000000000000267](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000267).
19. Mostafavi N, Vlaanderen J, Chadeau-Hyam M, Beelen R, Modig L, Palli D, Bergdahl IA, Vineis P, Hoek G, Kyrtopoulos SA, Vermeulen R. Inflammatory markers in relation to long-term air pollution. *Environ. Int.* 2015;(81):1-7. doi: [10.1016/j.envint.2015.04.003](https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.04.003).
20. Mizernitskiy YuL, Mel'nikova IM. Differentsirovannaya immunokorreksiya u detey s chastymi respiratornymi infektsiyami [Differential immunocorrection in children with recurrent respiratory infections]. Moscow: Overley Publ.; 2009. 144 p. In Russian
21. *Assessment of human health risks from environmental chemicals.* R2.1.10.1920-04. Moscow: Federal Center for Sanitary and Epidemiological Supervision of the Russian Ministry of Health; 2004, 143 p. In Russian
22. Masnavieva LB, Efimova NV, Kudaeva IV. Individual risks to adolescent health, caused by contaminating the air, and their relationship with the levels of specific autoantibodies. *Gigiena i sanitariya.* 2016;(8):738-743. doi: [10.18821/0016-9900-2016-95-8-738-742](https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-8-738-742). In Russian, English Summary
23. Kishkun AA. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2010. 717 p. In Russian
24. Gozhenko AI, Nasibullin BA, Kokhno YuS. Aktivnost' NO-sintazy slizistoy obolochki zheludka pri yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki [The activity of NO-synthase of the gastric mucosa in duodenal ulcer]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2000;(7):8-10. In Russian
25. Poletaev AB. Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye auto-antitela i problemy nanomeditsiny) [Physiological immunology (natural auto-antibodies and nanomedicine problems)]. Moscow: Miklosh Publ.; 2011. 218 p. In Russian
26. Masnavieva LB, Kudaeva IV. The contents of specific autoantibodies characterizing the state of nervous and immune systems teenagers with different levels of adaptation opportunities. *Neurocomputers.* 2015;(1):25-30. In Russian
27. Lyashenko AA, Uvarov VYu. K voprosu o sistematizatsii tsitokinov [On cytokine systematization]. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews.* 2001;121(6):589-603. In Russian
28. Kuznetsov AV. Immunoglobulin a in children: Modern concepts of its anti-inflammatory and proinflammatory effector functions. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research.* 2012;(2-1):198-203. In Russian
29. Gordon SB, Read RC. Macrophage defences against respiratory tract infections. *British Medical Bulletin.* 2002;61:45-61.
30. Malaponte G, Bevelacqua V, Volti G, Petrino M, Nicotra G, Sapuppo V, Li Volti S, Travali S, Mazzarino MC. Soluble adhesion molecules and cytokines in children affected by recurrent infections of the upper respiratory tract. *Ped. Research.* 2004;55:666-673. doi: [10.1203/01.PDR.0000113770.22794.DF](https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000113770.22794.DF)
31. Leonova MV, Efremenkova OV. Local immunomodulation in diseases of the upper respiratory tract. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2002;(1):14-22. In Russian, English Summary
32. Lim TE. Influence of transport pollution on health of the person. Literature Review. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology.* 2010;(1):4-9. In Russian, English Summary

33. Serebrennikova SN, Seminsky IZh, Semenov NV, Guzovskaya EV. Interleukin-1, interleukin-10 in regulation of inflammatory process. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal* = *Siberian Medical Journal*. 2012;(8):5-7. In Russian
34. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy review of new approach. *Pharmacological Reviews*. 2003;55(2):241-269. doi: [10.1124/pr.55.2.4](https://doi.org/10.1124/pr.55.2.4)
35. Lan RY, Ansari AA, Lian ZX, Gershwin ME. Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2005;4(6):351-363. doi: [10.1016/j.autrev.2005.01.007](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.01.007)
36. Shcheplyagina LA. The secretory immunoglobulin A in formation of local immunity in children. *Lechenie i profilaktika* = *Disease Treatment and Prevention*. 2016;3(19)49-55. In Russian
37. Khaitov RM. Immune system physiology. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2000;86(3):252-267.
38. Kudaeva IV, Budarina LA, Masnavieva LB. Patterns of biochemical disorders under exposure to neurotoxic chemicals varying in nature. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* = *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2008;(8):7-11. In Russian

Received 28 December 2017; Revised 17 April 2018;

Accepted 17 May 2018; Published 15 June 2018

Author info:

Masnavieva Liudmila B, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Immune-Biochemical and Molecular-Genetic Research in Hygiene, Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3, 12-a Mikroraion, Angarsk 665827, Russian Federation.

E-mail: masnavieva_luda@mail.ru

Kudaeva Irina V, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director for Science, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3, 12-a Mikroraion, Angarsk 665827, Russian Federation.

E-mail: Kudaeva_irina@mail.ru