

химиотерапия. 2019. Т. 21. № 1. С. 62–68. doi: 10.36488/смас.2019.1.62-68.

Antimicrobial resistance of Gramnegative pathogens of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients / Pervukhin S.A. [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019. vol. 21. No. 1. P. 62–68. doi: 10.36488/смас.2019.1.62-68.

2. Антибиотикорезистентность — новый вызов современной урологии / С.В. Котов [и др.] // ЭКУ. 2020. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-novyy-vyzov-sovremennoy-urologii>. Doi:10.29188/2222-8543-2020-13-5-113-119.

Antibiotic resistance — a new challenge of modern urology / Kotov S.V. [et al.] // Experimental and Clinical Urology 2020.13(5). P.113-119. Doi:10.29188/2222-8543-2020-13-5-113-119.

3. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016 / М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. 21(2). С.147-159.

Antimicrobial resistance of nosocomial enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "Marathon 2015-2016" / Sukhorukova M.V. [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019. 21(2). P. 147-159.

4. Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 / М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. 19(1). С.49-56.

Antimicrobial resistance of nosocomial enterobacteriaceae isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "Marathon" 2013-2014 / Sukhorukova M.V. et al. // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017. 19(1). P.49-56.

5. Изучение генетического разнообразия штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в

многопрофильном медицинском центре г. Москвы, с помощью секвенирования нового поколения / Т.С. Скачкова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21, № 1. С. 69–74. doi: 10.36488/смас.2019.1.69-74.

Characterization of genetic diversity of the *Klebsiella pneumoniae* strains in a Moscow tertiary care center using next-generation sequencing / Skachkova T.S. [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019. Vol. 21. No. 1. P. 69–74. doi: 10.36488/смас.2019.1.69-74.

6. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 1. С. 79–84. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84.

Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Susceptibility to antibiotics in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary medical centre// Russian Journal of Infection and Immunity. 2018. Vol. 8. No. 1. P. 79–84. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84.

7. Опыт внедрения онлайн-платформы AMRcloud для локального мониторинга антибиотикорезистентности в многопрофильном стационаре / Л.В.Петрова [и др.] //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. 24(1). С. 39-46.

Experience in implementing the AMRcloud online platform for local antimicrobial resistance surveillance in a tertiary care hospital / L.V. Petrova [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2022. 24(1). P.39-46.

8. Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции / О.М. Ромашов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. 23(3). С.293-303.

Antimicrobial resistance and antimicrobial therapy modification during COVID-19 pandemic in a large tertiary hospital / Romashov O.M. [et al.] //Clinical Microbiology and Antimi-

crobial Chemotherapy. 2021. 23(3). P.293-303.

9. Оценка чувствительности клинических изолятов *Enterobacterales* и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий) / М.В. Эйдельштейн [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. 23(3). С.264-278.

Susceptibility of clinical Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates to ceftazidime-avibactam in Russia: multicenter local laboratory data-based surveillance / M.V. Edelstein [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2021. 23(3). P.264-278.

10. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном / И.В. Чеботарь [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020.22(1). С.4-19. DOI 10.36488/смас.2020.1.4-19.

The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen / Chebotar I.V. [et al.] // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2020.22(1). P.4-19. DOI 10.36488/смас.2020.1.4-19.

11. Тапальский Д.В., Петренёв Д.Р. Распространённость *Klebsiella pneumoniae* — продуцентов карбапенемаз в Беларуси и их конкурентоспособности//Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. 19(2). С.139-144.

Tapalsky D.V., Petrennev D.R. Prevalence of carbapenemase-producing *klebsiella pneumoniae* isolates in Belarus and their competitive ability// Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017. 19(2). P.139-144.

12. Факторы резистентности бактерий *Klebsiella pneumoniae* в период пандемии COVID-19/ О.Н. Колотова [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12. № 3. С. 563–568. doi: 10.15789/2220-7619-RFO-1837.

Resistance factors of *Klebsiella pneumoniae* bacteria during COVID-19 pandemic /Kolotova O.N. [et al.] // Russian Journal of Infection and Immunity. 2022. Vol. 12. no. 3. P. 563–568. doi: 10.15789/ 2220-7619-RFO-1837

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.15

УДК [613.11+612.017.2+612.392.69]:616-06(571.121)

О.В. Долгих, Н.А. Никоношина, В.Б. Алексеев, К.П. Лужецкий

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗ(А)ПИРЕНА И ХОЛОДОВОГО ФАКТОРА В ИССЛЕДОВАНИИ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ» С МОДЕЛИРОВАНИЕМ И ВЕРИФИКАЦИЕЙ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь: **ДОЛГИХ Олег Владимирович** — д.м.н., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145, **НИКОНОШИНА Наталья Алексеевна** — м.н.с., ORCID: 0000-0001-7271-9477, **АЛЕКСЕЕВ Вадим Борисович** — д.м.н., проф., директор, ORCID:0000-0001-5850-7232, **ЛУЖЕЦКИЙ Константин Петрович** — д.м.н., зам. директора, ORCID: 0000-0003-0998-7465.

Выполнена сравнительная оценка показателей иммунного профиля у детей в условиях воздействия бенз(а)пирена и холодового фактора в исследовании «случай-контроль» с моделированием и верификацией полученных результатов в эксперименте *in vivo*. В ходе исследования «случай-контроль» у детей в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном установлены признаки угнетения фагоцитарной активности лейкоцитов и формирования специфической гаптенной гиперсенсibilизации (IgG к бенз(а)пирену), сопряжённые с контаминацией крови бенз(а)пиреном. Выявленные изменения иммунного профиля и ксе-

нобиального состава биосред у детей в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в дозе 0,00761 мкг/(кг*день) на субарктической урбанизированной территории являются сопоставимыми со значениями данных показателей у детей, проживающих в условиях внешнесредового воздействия бенз(а)пирена в дозе 0,08689 мкг/(кг*день) на урбанизированной территории в умеренном климатическом поясе ($p > 0,05$). Результаты экспериментального исследования иммуотропных эффектов пероральной экспозиции бенз(а)пиреном в среднесуточной дозе 0,175 мкг/кг*день и воздействия холодового фактора *in vivo* также демонстрируют признаки угнетения фагоцитоза у мышей. При этом минимальные значения показателей процента фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса наблюдаются при сочетанном воздействии бенз(а)пирена и холодового фактора, что подтверждает гипотезу модификации иммуотоксического действия бенз(а)пирена под воздействием холодового фактора.

Ключевые слова: бенз(а)пирен, холодовой стресс, дети, иммунный профиль, фагоцитоз, эксперимент *in vivo*.

The comparative assessment of immune profile indicators in children under = benzo(a)pyrene and cold factor influence in a case-control study with the modeling and verification of obtained results in an *in vivo* experiment was performed. In the course of a case-control study in children under airborne benzo(a)pyrene exposure the signs of phagocytic leukocyte activity inhibition and specific haptenic hypersensitivity formation (IgG to benzo(a)pyrene) associated with blood contamination with benzo(a)pyrene were established. The changes revealed in the immune profile and xenobial biomedica composition in children under airborne benzo(a)pyrene exposure at a dose of 0.00761 mcg/(kg*day) in the subarctic urbanized area, it is comparable to its level in children living under the conditions of external environmental benzo(a)pyrene exposure at a dose of 0.08689 mcg/(kg*day) in an urbanized area in a temperate climate zone ($p > 0.05$). The results of the experimental study of the immunotropic effects of oral benzo(a)pyrene exposure at an average daily dose of 0.175 mcg/kg*day and cold factor influence *in vivo* also show the signs of phagocytosis inhibition in mice. At the same time, the minimum values of phagocytosis percentage, phagocytic number and phagocytic index are observed with the combined benzo(a)pyrene and cold factor effect which confirms the hypothesis of immunotoxic benzo(a)pyrene exposure effect modification by a cold factor

Keywords: benzo(a)pyrene, cold stress, children, immune profile, phagocytosis, *in vivo* experiment.

Введение. Полициклические ароматические углеводороды являются общераспространёнными загрязнителями атмосферного воздуха с высокой молекулярной стабильностью и низким порогом токсического действия. Бенз(а)пирен как модельный представитель данного класса органических веществ с иммуотропными свойствами способен оказывать влияние как на адаптивный, так и на врождённый иммунитет [1]. Фагоцитоз является одним из ключевых элементов врождённого клеточного иммунитета. По данным научной литературы, угнетение фагоцитоза в условиях воздействия бенз(а)пирена может быть результатом прямого цитотоксического действия данного полициклического ароматического углеводорода (ПАУ) [15], так и опосредованным проявлением бенз(а)пирен-зависимого окислительного стресса [11].

Субарктические климатические условия, отличающиеся экстремально низкой температурой воздуха, создают дополнительный неблагоприятный фон для воздействия различных техногенных химических факторов, включая бенз(а)пирен, на здоровье населения, усугубляя их дезадаптационные и иммуотоксические эффекты даже при низкодозовой экспозиции [3].

Следовательно, изучение особенностей фагоцитарной защиты в условиях комбинированного воздействия бенз(а)пирена и низкотемпературного фона в Арктике является важнейшей задачей разработки и обоснования комплекса иммунных маркеров хронической интоксикации при воздействии экзогенных химических факторов в особых климатических условиях. В

свою очередь, экспериментальное моделирование гаптенной экспозиции на примере бенз(а)пирена в условиях холодового стресса *in vivo* может стать эффективным инструментом верификации результатов популяционных исследований детского населения урбанизированных территорий с обоснованием механизма формирования иммуотропных эффектов бенз(а)пирена по критерию фагоцитарной активности лейкоцитов [2, 9].

Цель работы - оценить параметры фагоцитарной активности лейкоцитов у детей в условиях сочетанного воздействия бенз(а)пирена и холодового фактора в исследовании «случай-контроль» с верификацией результатов в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы исследования. В ходе исследования «случай-контроль» выполнен сравнительный анализ показателей фагоцитарной активности лейкоцитов, специфической сенсibilизации и особенностей ксенобиального состава биосред у 1254 детей дошкольного возраста (3-6 лет), проживающих в различных климатических зонах Восточной Сибири. В ходе исследования были сформированы четыре группы детей, проживающих в различных климатических условиях: А — 525 детей из промышленного центра в Северо-Восточной Сибири (69° с. ш.); В — 182 ребёнка из экологически благополучной субарктической территории в Северо-Восточной Сибири (69° с. ш.); С — 374 ребёнка из урбанизированной местности в Юго-Восточной Сибири (56° с. ш.); D — 171 ребёнок из экологически благополучной территории в умеренном климатическом поясе Юго-Восточной Сибири (51° с. ш.).

Ксенобиальный состав биосред — концентрацию бенз(а)пирена в крови, а также уровень загрязнения атмосферного воздуха данным ПАУ определяли по МУК 4.1.3040-12 и МУК 4.1.1273-03 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Экспериментальное исследование особенностей фагоцитоза в условиях комбинированного воздействия бенз(а)пирена и холодового фактора *in vivo* проведено на 48 разнополых нелинейных лабораторных мышах, которые были также разделены на 4 группы: 3 группы наблюдения и контрольная группа. Группа наблюдения 1 включала 12 мышей (6 самцов и 6 самок), подвергавшихся пероральной экспозиции бенз(а)пиреном в стандартных условиях вивария ($t_{\text{воздуха}} = 23,6 \pm 3,1^\circ\text{C}$). Группу наблюдения 2 составили 12 мышей (6 самцов и 6 самок), содержащихся в условиях холодового стресса ($t_{\text{воздуха}} = 15,1 \pm 2,6^\circ\text{C}$). Группа 3 включала 10 мышей (6 самцов и 4 самки), подвергавшихся воздействию бенз(а)пирена в условиях холодового стресса. Контрольная группа состояла из 14 мышей (6 самцов и 8 самок), которые содержались в стандартных условиях вивария. Субхроническая пероральная экспозиция бенз(а)пиреном мышей в среднесуточной дозе 0,175 мкг/кг*день в 1-й и 3-й группах наблюдения моделировалась путём внутрижелудочного введения через зонд 0,5 мл суспензии бенз(а)пирена (ГСО 7515-98) на основе изотонического раствора хлорида натрия в концентрации 7 мкг/л 1 раз в сутки в течение 21 дня [1, 10]. По завершении экспозиции у всех мышей осуществляли забор крови из подъязычной вены. Исследование

проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в научных целях (ETS № 123).

Для сравнительной оценки фагоцитарной активности лейкоцитов у обследованных детей, а также в эксперименте *in vivo* использовались тесты, основанные на использовании формализированных эритроцитов барана (ФЭБ) в качестве модельного объекта фагоцитоза *in vitro* [8].

Количественное определение маркера специфической гиперсенситизации - IgG к бенз(а)пирену проводили посредством ферментативного аллелгосорбентного тестирования (EAST).

Для проведения статистического анализа показателей фагоцитоза был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) в программе Statistica 10.0. Для оценки достоверности различий между выборками применялись параметрический критерий Тьюки-Крамера и непараметрический критерий Данна. Выбор критерия зависел от типа распределения данных, который определялся с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Чтобы оценить связь изменений лабораторных показателей с воздействием бенз(а)пирена и холодовым стрессом, использовался показатель отношения шансов (OR) и его 95% доверительные интервалы (95% CI). Достоверными считали различия между выборками при уровне значимости $p < 0,05$.

Работа одобрена ЛЭК ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения (протокол № 2 от 17 января 2022 г.).

Результаты и обсуждение. Концентрация бенз(а)пирена в окружающей среде, а именно в атмосферном воздухе на территории с развитой промышленностью в Юго-Восточной Сибири - $0,0073 \text{ мкг/м}^3$ (7,33 ПДКсс) превышает гигиенические нормативы. Концентрация данного ПАУ в воздухе аналогичного промышленного центра на приполярной территории Северо-Восточной Сибири - $0,0006 \text{ мкг/м}^3$ (0,64 ПДКсс), а также экологически благополучных территориях в Юго-Восточной Сибири $0,0007 \text{ мкг/м}^3$ (0,71 ПДКсс) и Северо-Восточной Сибири $0,00001 \text{ мкг/м}^3$ (0,012 ПДКсс) находится в пределах нормативных значений [5-7]. Средняя доза бенз(а)пирена в промышленном центре на юге Восточной Сибири значимо превышает её значение на соответствующей территории сравнения, а также в промышленном центре и на

условно чистой местности в приполярной части Восточной Сибири (табл. 1).

В крови детей дошкольного возраста, проживающих в промышленных центрах, наблюдается повышенная концентрация бенз(а)пирена по срав-

нению с показателями в группах сравнения В и D ($p < 0,05$). Однако содержание бенз(а)пирена в крови детей, подвергающихся низкодозовому воздействию этого вещества в субарктической местности, сопоставимо ($p > 0,05$)

Таблица 1

Среднесуточные дозы аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном детского населения территорий субарктического и умеренного климатического поясов Восточной Сибири, мкг/(кг*день)

Группа А (n=525)	Группа В (n=182)	Группа С (n=374)	Группа D (n=173)
0,00761	0,00012	0,08689	0,00866

Примечание. В табл.1-3: Группы детского населения, проживающего на: А – урбанизированной территории в субарктическом климатическом поясе (69° с.ш.); В – условно чистой территории в субарктическом климатическом поясе (69° с.ш.); С – урбанизированной территории в умеренном поясе с резко континентальным климатом (56° с.ш.); D – условно чистой территории в умеренном поясе с резко континентальным климатом (51° с.ш.).

Таблица 2

Концентрация бенз(а)пирена в крови детей, проживающих на территориях субарктического и умеренного климатического поясов Восточной Сибири, мкг/дм³

Референтный уровень [4]	Группа А (n=525)	Группа В (n=182)	Группа С (n=374)	Группа D (n=173) /
0	$0,00225 \pm 0,00026$	$0,00114 \pm 0,00032$	$0,00227 \pm 0,00032$	$0,00110 \pm 0,00027$

Таблица 3

Особенности фагоцитарной активности лейкоцитов и формирования специфической гаптенной сенситизации у детей дошкольного возраста в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в субарктическом и умеренном климатических поясах Восточной Сибири

	Группа А (n=525) /	Группа В (n=182) /	Группа С (n=374) /	Группа D (n=173)
Процент фагоцитоза, %				
X±SE	50,074±0,458	63,052±0,845	46,650±0,590	59,654±0,779
p	0,001		0,001	
OR (95%CI)	2,49 (1,73 – 3,59)		3,08 (2,13– 4,45)	
Фагоцитарное число, у.е.				
X±SE	0,983±0,016	1,351±0,031	0,895±0,015	1,222±0,029
p	0,001		0,001	
OR (95%CI)	2,36 (1,65 – 3,39)		2,95 (2,05 – 4,27)	
Фагоцитарный индекс, у.е.				
X±SE	1,925±0,016	2,113±0,028	1,897±0,012	2,025±0,024
p	0,001		0,001	
OR (95%CI)	2,23 (1,59 – 3,15)		2,04 (1,43 – 2,92)	
IgG к бенз(а)пирену, у.е.				
X±SE	0,208±0,008	0,080±0,002	0,212±0,011	0,074±0,005
p	0,001		0,001	
OR (95%CI)	4,08 (2,86 – 5,82)		5,65 (3,81 – 8,36)	

Таблица 4

Особенности фагоцитарной активности лейкоцитов у мышей при воздействии бенз(а)пирена и холодового фактора в эксперименте *in vivo*

	Контрольная группа (n=14)	Бенз(а)пирен [0,175 мкг/кг*день] (n=12)	Холодовой фактор [15,1±2,6°C] (n=12)	Бенз(а)пирен [0,175 мкг/кг*день] + холодовой фактор [15,1±2,6°C] (n=10)
Процент фагоцитоза, %				
X±SE	30,21±2,01	22,55±2,82	18,33±1,29	14,30±0,83
p	–	0,039	0,001	0,001
OR (95%CI)	–	8,10 (1,23 – 53,20)	9,00 (1,39 – 58,45)	16,20 (1,57 – 167,75)
Фагоцитарное число, у.е.				
X±SE	0,46±0,04	0,32±0,04	0,28±0,02	0,21±0,01
p	–	0,009	0,001	0,001
OR (95%CI)	–	6,67 (1,14 – 38,83)	7,50 (1,31 – 43,03)	10,00 (1,44 – 69,26)
Фагоцитарный индекс, у.е.				
X±SE	1,60±0,04	1,46±0,03	1,52±0,04	1,45±0,03
p	–	0,043	0,386	0,031
OR (95%CI)	–	7,33 (1,27 – 42,30)	9,00 (1,39 – 58,45)	12,50 (1,85 – 84,45)

с его уровнем у детей, проживающих в индустриально развитой зоне на юге Восточной Сибири, где воздействие бенз(а)пирена было более интенсивным ($p = 0,98$) (табл. 2).

Результаты исследования иммунного статуса детей, живущих в условиях, где в воздухе присутствует бенз(а)пирен, в субарктическом и умеренном климате Восточной Сибири, показывают, что фагоцитарная активность лейкоцитов снижается. Это может быть связано с тем, что организм становится более чувствительным к этому канцерогену (табл. 3). В частности, у детей из групп А и С процент фагоцитоза, фагоцитарное число и фагоцитарный индекс были ниже, чем у детей из групп В и D ($p < 0,05$). Важно подчеркнуть, что у детей, проживающих в северных регионах с низким уровнем загрязнения бенз(а)пиреном, показатели фагоцитарной активности лейкоцитов не отличались от показателей детей, живущих в умеренном климатическом поясе с высоким уровнем загрязнения бенз(а)пиреном (группа С). Это говорит о том, что физические и химические факторы, подавляющие иммунную систему, могут усиливать действие друг друга.

Угнетение фагоцитарной защиты у детей, которые живут в районах с повышенным уровнем загрязнения воздуха бенз(а)пиреном, связано с возникновением специфической гиперчувствительности к этому ПАУ. Исследования показали, что у 74,5% (391 ребенок) из числа тех, кто живёт в городах субарктического климатического пояса (группа А), и у 92,8% (347 детей) из городов умеренного пояса (группа С) уровень специфического IgG к бенз(а)пирену значительно выше, чем у детей из контрольных групп (В и D) ($p < 0,05$). Концентрация иммуноглобулина G (IgG) к бенз(а)пирену в сыворотке крови детей, проживающих на урбанизированной территории субарктического климатического пояса, где среднесуточная доза бенз(а)пирена составляет 0,00761 мкг/(кг*день) (группа А), сопоставим с уровнем этого показателя у детей, проживающих на территории умеренного климатического пояса, где доза бенз(а)пирена равна 0,08689 мкг/(кг*день) (группа С). Это указывает на то, что порог формирования гаптенной сенсibilизации в условиях низких температур может снижаться.

В ходе эксперимента *in vivo*, при пероральном введении мышам бенз(а)пирена в дозе 0,175 мкг/кг в день, было замечено снижение процента фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоци-

тарного индекса по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (табл. 4). При воздействии холода (15,1±2,6°C) у мышей также наблюдалось снижение параметров фагоцитоза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Максимальное снижение параметров фагоцитоза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) при введении мышам суспензии бенз(а)пирена в среднесуточной дозе 0,175 мкг/кг в сочетании с воздействием холода (15,1±2,6°C) подтверждает синергетический эффект от сочетания физического (воздействие холода) и химического (бенз(а)пирен) факторов.

Фагоцитоз представляет собой важнейший компонент врождённого клеточного иммунитета, который обеспечивает неспецифическую защиту организма. [17]. Угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов в условиях воздействия внешнесредовых химических факторов, в частности бенз(а)пирена, связывают с окислительным стрессом и цитотоксичностью активных форм кислорода [12, 13]. Так, сигаретный дым, компонентом которого является бенз(а)пирен, провоцирует окислительное повреждение макрофагов, индуцирует апоптоз клеток и способствует снижению фагоцитарной способности лейкоцитов, связанному с окислением маннозосвязывающего лектина, повреждением липопroteинов клеточных мембран, а также с

формированием менее дифференцированной популяции макрофагов вследствие их раннего созревания и старения [14].

Заключение. В ходе сравнительного анализа иммунного статуса детей, подвергавшихся аэрогенному воздействию бенз(а)пирена (группы А и С), в исследовании «случай-контроль» были выявлены признаки угнетения фагоцитоза и формирования специфической гаптенной гиперсенсibilизации, связанные с контаминацией крови бенз(а)пиреном. В ходе исследования было обнаружено, что у детей, проживающих в субарктическом промышленном регионе (группа А), где среднесуточная доза воздействия бенз(а)пирена составляет 0,00761 мкг/(кг*день), наблюдаются изменения в иммунной системе, схожие с теми, что были выявлены у детей, проживающих в промышленном центре умеренной широты (группа С), где среднесуточная доза равна 0,08689 мкг/(кг*день). Полученные результаты свидетельствуют, что сочетанное воздействие физических и химических факторов (гаптенов) усиливает иммуносупрессию, а также о более низком пороге сенсibilизации к бенз(а)пирену в условиях низких температур. Экспериментальное исследование иммуотропных эффектов пероральной экспозиции бенз(а)пиреном в среднесуточной дозе 0,175 мкг/кг*день и воздействия холодового фактора

(15,1±2,6°C) *in vivo* также выявило признаки снижения фагоцитарной активности лейкоцитов у мышей (OR=7,33 – 16,20, $p<0,05$). При этом минимальные значения показателей процента фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса наблюдаются при сочетанном воздействии бенз(а)пирена и холодового фактора, что верифицирует гипотезу модификации иммунотоксического действия бенз(а)пирена под воздействием холодового фактора в субарктических климатических условиях. Таким образом, выявленные в исследовании «случай-контроль» на популяционной выборке детского населения и верифицированные на экспериментальной модели угнетения фагоцитоза в условиях комбинированного воздействия бенз(а)пирена и холодового фактора подтверждают гипотезу формирования иммуносупрессии по механизму более чем аддитивному (синергический эффект), когда и субарктические климатические условия и модель холодового фактора *in vivo* в эксперименте усугубляли иммунотоксические эффекты бенз(а)пирена.

Литература

- Аликина И. Н., Долгих О. В. Особенности цитокинового профиля при его модификации техногенными факторами в условиях эксперимента *in vitro* (на примере бенз(а)пирена и вакцинного антигена SARS-CoV-2) // Гигиена и санитария. 2023. Т.102. №5. С.421-425 doi: 10.47470/0016-9900-2023-102-5-421-425
- Alikina I.N., Dolgikh O.V. Features of the cytokine profile under its modification with technogenic factors in conditions of experiment *in vitro* (on the example of benz(a)pyrene and SARS-CoV-2 vaccine antigen) // Hygiene and Sanitation. 2023. Vol.102. I.5. P.421-425
- Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б. Полярный стресс: механизмы и моделирование в эксперименте // Вестник РАМН. 2022. Т.77. №6. С.447–457. doi: 10.15690/vramn2209
- Gmoshinski I.V., Nikityuk D.B. Arctic Stress: Mechanisms and Experimental Models // Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022. Vol.77. I.6. P.447–457
- Долгих О.В., Никоношина Н.А. Риск формирования дисбаланса популяционного состава лимфоцитов и специфической сенсибилизации у детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в Арктической зоне России // Анализ риска здоровью. 2023. № 4. С. 68–75. doi:10.21668/health.risk/2023.4.06
- Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A. The risk of imbalance in the population composition of lymphocytes and specific sensitization in children living under exposure to airborne benzo(a)pyrene in the Arctic zone of Russia // Health Risk Analysis. 2023. Vol.4. P.68–75.
- Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам/ под ред. Алана Х.Б. Ву. Пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабора, 2013; 1280 с.
- Tietz' clinical guide to laboratory tests. In: A. Wu ed.; V.V. Menshikov translation. Moscow, Labora Publ., 2013. P. 1280
- О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Минприроды России; НПП «Кадастр», 2019
- On the state and protection of the environment in the Russian Federation in 2018: the state report. Moscow, Ministry of Natural Resources and Environment of the Russian Federation; NPP Kadastr, 2019
- Об утверждении Программы комплексного развития транспортной инфраструктуры муниципального образования «Город Дудинка»: решение Дудинского городского совета депутатов от 14.09.2017 № 10-0358 [Электронный ресурс] // Официальный сайт правовой информации города Дудинки. – URL: http://www.pravo-dudinka.ru/download/rgs/rgs_2017-09-14_10-0358.pdf (дата обращения: 21.02.2024).
- On the approval of the Program for the integrated development of the transport infrastructure of the municipal formation "City of Dudinka": decision of the Dudinsk City Council of Deputies dated 09/14/2017 No. 10-0358 // Official website of the legal information of the city of Dudinka
- Состояние загрязнения атмосферы в городах на территории России за 2017 г.: Ежегодник. – СПб., 2018.
- Ambient air pollution in cities in Russia in 2017: Annual data collection. St. Petersburg, 2018
- Способ диагностики состояния фагоцитарной защиты/ В.Н. Каплин, А.П. Шаврин, А.В. Старкова и др.: Патент на изобретение №2131609. -М.: Роспатент, 1999
- A method for diagnosing the state of phagocytic protection. Patent for invention No. 2131609 / V.N. Kaplin, L.P. Sanakoeva, A.V. Starkova et al. //Moscow: Rospatent, 1999
- Benzo(a)pyrene attenuates the pattern-recognition-receptor induced proinflammatory phenotype of murine macrophages by inducing IL-10 expression in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner / C. Fuedner et al. // Toxicology. 2018: 409:80-90. doi: 10.1016/j.tox.2018.07.011
- Bouayed J., Bohn T., Tybl E., Kierner A. K., Soulimani R. Benzo(a)pyrene-induced anti-depressive-like behaviour in adult female mice: role of monoaminergic systems // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012. Vol.110. I.6. P.544-550
- Bukowska B., Duchnowicz P. Molecular Mechanisms of Action of Selected Substances Involved in the Reduction of Benzo(a)pyrene-Induced Oxidative Stress // Molecules. 2022. 27(4):1379. doi: 10.3390/molecules27041379.
- Effect of benzo(a)pyrene on oxidative stress and inflammatory mediators in astrocytes and HIV-infected macrophages / Kumar A. et al. // PLoS One. 2022 Oct 14;17(10):e0275874. doi: 10.1371/journal.pone.0275874.
- Lim J.J., Grinstein S., Roth Z. Diversity and Versatility of Phagocytosis: Roles in Innate Immunity, Tissue Remodeling, and Homeostasis // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2017. 7:191. doi: 10.3389/fcimb.2017.00191.
- Oxidative stress and macrophages: driving forces behind exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease? / L.E.S. de Groot et al. // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2019 316(2):L369-L384. doi: 10.1152/ajplung.00456.2018
- Polycyclic aromatic hydrocarbons inhibit differentiation of human monocytes into macrophages / J. van Grevenynghe et al. // J Immunol. 2003. 170(5):2374-81. doi: 10.4049/jimmunol.170.5.2374.
- Salem M.L., El-Ashmawy N.E., Abd El-Fattah E.E., Khedr E.G. Immunosuppressive role of Benzo(a)pyrene in induction of lung cancer in mice // Chem Biol Interact. 2021. 333:109330. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109330
- Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process // Front Immunol. 2020; 11: 1066. doi: 10.3389/fimmu.2020.01066