



Долгих О.В., Дианова Д.Г.

Цитокиновый профиль у детей под воздействием хлороформа и ванадия

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

Введение. Загрязнение питьевой воды и атмосферного воздуха техногенными гаптенами формирует дисбаланс адаптационных возможностей иммунной системы у детей.

Цель работы — выявить особенности цитокинового профиля у детей, подвергающихся воздействию ванадия и хлорсодержащих соединений (на примере хлороформа).

Материалы и методы. Обследованы 283 ребёнка, проживающие в условиях хронической низкоуровневой пероральной экспозиции продуктами гиперхлорирования питьевой воды, контролем для которых послужил контингент, сформированный из 224 детей, потребляющих питьевую воду надлежащего качества по содержанию хлороформа; а также 215 детей, проживающих в условиях хронической аэрогенной низкоуровневой экспозиции ванадием, контролем для которых послужил контингент, сформированный из 131 ребёнка, проживающего на территории условного санитарно-гигиенического благополучия, где отсутствуют стационарные источники загрязнения атмосферного воздуха ванадием. В работе использовали химико-аналитические, иммуноферментные методы исследования.

Результаты. У детей, проживающих в условиях пероральной хронической экспозиции продуктами гиперхлорирования питьевой воды, в крови идентифицирован хлороформ, который в норме не должен обнаруживаться. Установлено, что у детей, проживающих на территории с повышенным уровнем аэрогенной нагрузки ванадием содержание ванадия в крови статистически значимо ($p < 0,001$) в 4,4 раза превышает верхнюю границу референтного интервала. Установлено, что в условиях контаминации крови хлороформом происходит Th2-смещение цитокинового профиля — статистически значимо повышается концентрация цитокинов IL-4, IL-6, кратность превышения составила 2,2 и 4,3 раза относительно значений, полученных у неэкспонированных детей ($p \leq 0,001-0,031$); в условиях контаминации биосред ванадием отмечается снижение продукции Th1-цитокинов — статистически значимо угнетается экспрессия провоспалительного цитокина TNF- α , кратность снижения составила 2,2 раза по сравнению с результатами, полученными у детей контрольной группы ($p = 0,032$).

Заключение. Представленные результаты показывают, что контаминация хлороформом и ванадием вызывает разнонаправленный характер изменения цитокинового профиля сыворотки у экспонированных техногенными гаптенами детей, формируя в дальнейшем различные механизмы нарушений иммунной реакции: активация гуморальной (Th2-зависимая), ассоциированная с контаминацией хлороформом или угнетение клеточной (Th1-зависимая), ассоциированная с избыточной контаминацией ванадием.

Ключевые слова: контаминация крови; хлороформ; ванадий; цитокиновый профиль

Для цитирования: Долгих О.В., Дианова Д.Г. Цитокиновый профиль у детей под воздействием хлороформа и ванадия. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (5): 489–494. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-5-489-494>

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отделом иммунобиологических методов диагностики, ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, 614045, Пермь. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование; Дианова Д.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 26.02.2021 / Принята к печати 18.05.2021 / Опубликовано 15.06.2021

Oleg V. Dolgikh, Dina G. Dianova

Cytokine profile in children exposed to chloroform and vanadium

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies” of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, Perm, 614045, Russian Federation

Introduction. Pollution of drinking water and atmospheric air by anthropogenic haptens forms an imbalance of adaptive capacities of the immune system in children.

The purpose of the work is to identify the features of the cytokine profile in children exposed to vanadium and chlorine-containing compounds (for example, chloroform).

Materials and methods. We examined 283 children who live in conditions of chronic low-level peroral exposure to drinking water hyperchlorinated products. The control was a contingent of 224 children consuming drinking water of chloroform of adequate quality. We also examined 215 children living in conditions of chronic aerogenic low-level exposure to vanadium, the control being a contingent of 131 children living in the territory of conditional sanitary and hygienic well-being without any stationary sources of vanadium contamination of the atmospheric air. Chemical-analytical and immunoenzymometric methods were used in the study.

Results. In children living under chronic oral exposure to drinking water hyperchlorination products, chloroform was identified in the blood, which normally should not be detected. In children living in an area with elevated levels of aerogenic vanadium load, the vanadium content in the blood was found to be statistically significant ($p < 0.001$) 4.4 times higher than the upper limit of the reference interval. We have established that under conditions of blood contamination with chloroform Th2-shift of cytokine profile occurs - concentration cytokines IL4, IL6 increases statistically significantly, frequency of excess was 2.2 and 4.3 times in comparison with the values obtained in unexposed children ($p \leq 0,001-0,031$); under conditions of contamination of biological media with vanadium, a decrease in Th₁ cytokine production was observed - the expression of the proinflammatory cytokine TNF α was statistically significantly depressed, the multiple of the decrease was 2.2 times as compared to the results obtained in children not exposed to vanadium ($p = 0.032$).

Conclusions. The presented results show the contamination of chloroform and vanadium to cause a multidirectional nature of changes in the cytokine profile of serum in exposed children with technogenic gaptenes, forming in the future various mechanisms of deterioration of immune response: activation of humoral (Th_2 -dependent), associated with chloroform contamination or cell suppression (Th_1 -dependent), associated with excess contamination of vanadium.

Keywords: blood contamination; chloroform; vanadium; cytokine profile

For citation: Dolgikh O.V., Dianova D.G. Cytokine profile in children exposed to chloroform and vanadium. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2021; 100 (5): 489–494. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-5-489-494> (In Russ.)

For correspondence: Oleg V. Dolgikh, MD, Ph.D., DSci., Head of Immunobiological Diagnostics Methods Department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologie, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Information about the authors:

Dolgikh O.V., <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>; Dianova D.G., <https://orcid.org/0000-0002-0170-1824>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution of the authors: Dolgikh O.V. — concept and design of the study, collection and processing of material, editing; Dianova D.G. — concept and design of research, collection and processing of material, statistical processing, text writing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: February 26, 2021 / Accepted: May 18, 2021 / Published: June 15, 2021

Введение

Воздействие химических факторов техногенного происхождения (гаптенy), снижая адаптационные возможности иммунной системы, формирует развитие негативных последствий для организма и повышает риск развития иммуноопосредованных заболеваний у населения [1–7]. Следует отметить, что уровень нарушений в иммунной системе зависит не только от характера и продолжительности экспозиции химического загрязнения объектов окружающей среды (воды централизованных систем питьевого водоснабжения и атмосферного воздуха), но и от функционального резерва организма, его адаптационного потенциала [2, 3]. Иммунная система в детском возрасте в силу возрастной функциональной незрелости органов и систем является наиболее чувствительной к негативному воздействию внешней среды, что приводит к увеличению иммунодефицитных состояний или развитию иммунопролиферативных процессов у детей, проживающих в условиях хронического низкоуровневого перорального или аэрогенного поступления химических веществ техногенного происхождения [2, 8]. Для обеспечения адекватного ответа организма на внешнесредовые факторы требуется согласованность работы всех органов и систем. Органические и неорганические ксенобиотики-токсиканты могут вызвать нарушение цитокинового дисбаланса — девиацию иммунного ответа в сторону $Th1$ или $Th2$. Экспериментально установлено, что избыточное поступление с питьевой водой тригалометанов (хлороформ) вызывало дисрегуляцию синтеза широкого спектра цитокинов [9–12]. Обнаружено, что при пероральном поступлении бромдихлорметана, бромформа, хлороформа и дибромхлорметана у взрослых обследуемых статистически значимо повышался уровень IL-1 β , IL-8 [10]. В системах *in vitro* и *in vivo* показано, что ванадий способен инициировать дисфункцию иммунной системы, проявлять нефротоксическую, тератогенную и гепатотоксическую активность, вызывать дегенеративные изменения в дыхательной системе [13, 14]. Иммунотоксическое действие ванадия характеризовалось развитием дисбаланса цитокинового статуса, обуславливающего модификацию механизмов апоптоза [15, 16].

Регуляторные пептиды (цитокины) обеспечивают взаимодействие между всеми системами организма и необходимы для развития защитной реакции организма [8]. В рамках иммунной системы интерлейкины (IL), интерфероны (IFN), факторы некроза опухолей (TNF) осуществляют межклеточную коммуникацию [17]. Цитокины являются ключевым звеном в развитии инфекционного и онкологического процесса, аутоиммунной и аллергической патологии. Недостаточность продукции цитокинов отмечается при инфекционных заболеваниях различной этиологии [17], гиперпродукция — при аутоиммунных, аутовоспалительных процессах [18], дисбаланс — при аллергии, некоторых

инфекциях, невынашивании беременности [19, 20]. Химические вещества, загрязняющие питьевую воду и атмосферный воздух, могут нарушать продукцию цитокинов (интерлейкинов, интерферонов и др.) и изменять их эффекторные функции. Между тем сведений о различиях цитокинового профиля сыворотки крови у детей в условиях хронической низкоуровневой пероральной экспозиции органических соединений и хронического аэрогенного низкоуровневого воздействия металлов недостаточно, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель работы — выявить особенности цитокинового профиля у детей, подвергающихся воздействию ванадия и хлорсодержащих соединений (на примере хлороформа).

Материалы и методы

При проведении научного исследования учтены требования, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого» (1964, 2013 гг.).

Выполнены химико-аналитический и иммуноферментный анализ биопроб 283 детей, проживающих на территории с централизованным хозяйственно-питьевым водоснабжением, осуществляемым из поверхностных водоисточников, где применяются методы хлорирования при водоподготовке (в 62,5% всех проб хлор остаточный свободный выше предельно допустимой концентрации, хлор остаточный связанный — в 12,5% проб), группой сравнения для которых послужил контингент, сформированный из 224 детей, проживающих вне зоны антропогенного влияния, где в качестве источников хозяйственно-питьевого водоснабжения используются подземные воды и не используются хлорсодержащие соединения в качестве дезинфектанта. На долю хлороформа приходится 90% от образующихся в воде при её хлорировании тригалометанов. Проведено комплексное углублённое обследование 215 детей, постоянно проживающих в жилой застройке, расположенной в зоне влияния выбросов металлургического производства по переработке ванадийсодержащих руд (в атмосферном воздухе наблюдается превышение нормативов содержания ванадия до 1,2 ПДК_{с.с.}), а выбросы ванадийсодержащей пыли составляют около 50% их общего объёма, сравнением для которых послужил контингент, скомплектованный из 131 ребёнка, проживающего на селитебной территории, максимально удалённой от стационарных источников загрязнения атмосферного воздуха ванадием. Для выполнения лабораторных исследований предварительно у всех родителей и законных опекунов детей, включённых в выборку, получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и использование персональных данных.

Определение ванадия в атмосферном воздухе выполняли на масс-спектрометре «Agilent 7500cx» (Agilent Technologies,

США). Исследования проб питьевой воды на содержание хлорсодержащих соединений выполняли на газовом хроматографе «Кристалл-5000» с капиллярной колонкой Optima-5 (25 м 0,32 мм-0,5 мкл) и селективным детектором электронного захвата (ЗАО СКБ Хроматэк, Россия).

Химико-аналитическое исследование на содержание в крови ванадия выполнено методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе Agilent 7500cx (Agilent Technologies, США), хлороформа — методом газохроматографического анализа равновесной паровой фазы на приборе «Хроматэк-Кристалл-500» (ЗАО СКБ Хроматэк, Россия), согласно МУК 4.1.3230-14. Идентифицированное содержание ванадия в биосредах оценивалось относительно референтных значений [21]. Критерием хлороформа в крови являлось его отсутствие.

Определение цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α) выполнено методом иммуноферментного анализа с помощью анализатора Sunrise (Tecan, Австрия).

Статистическая обработка и анализ полученных результатов выполнены с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). В качестве критерия нормальности распределения признаков в группах обследуемых детей использовали критерии Колмогорова—Смирнова. Первичные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин с доверительным интервалом (95% ДИ). Центральные тенденции и рассеяние количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, описывали средним арифметическим значением (M) и стандартным отклонением (σ). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением использовали двухвыборочный критерий Стьюдента. Сравнение выборочных данных с референтными уровнями выполнено с использованием одновыборочного T -критерия Уилкоксона. Для прогноза инверсии цитокинового профиля в условиях воздействия химических гаптен (хлороформ, ванадий) использовали однофакторный линейный регрессионный анализ. Для всех выполненных анализов различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценка результатов выполненных химико-аналитических исследований свидетельствует о детекции в биосредах всех обследуемых детей, потребляющих гиперхлорированную воду, галогенсодержащих соединений, которые в норме в крови не должны идентифицироваться: хлороформ — $0,01134 \pm 0,0024$ мг/дм³. Средняя концентрация хлороформа в крови детей является маркером хронической экспозиции, что подтверждается адекватной моделью зависимости между средней суточной дозой хлороформа ($y = 0,02 + 12,85x$;

$p = 0,002$), поступающего с питьевой водой, и его концентрации в биологических средах детей, экспонированных хлороформом.

Сравнительная характеристика цитокинового профиля сыворотки крови детей выявила, что в условиях воздействия хлорсодержащих соединений статистически значимо повышается продукция Th2-цитокинов (IL-4, IL-6) (табл. 1). Установлены статистически значимые ($p \leq 0,001-0,031$) более высокие: в 2,2 и 4,3 раза концентрации IL-4 и IL-6 соответственно относительно значений, полученных у детей контрольной группы. Среднегрупповое содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8 и Th1 (IFN- γ , TNF- α) у обследуемых, проживающих в условиях поступления гаптен с питьевой водой, регистрируется в диапазоне значений, зафиксированных у детей, потребляющих питьевую воду надлежащего качества по содержанию хлороформа. Доля проб крови с повышенным уровнем IL-4, IL-6 и IFN- γ по сравнению с физиологической нормой у обследованных детей составила 11; 16,2 и 2,5% соответственно ($p < 0,050$). У детей, проживающих на территории условного санитарно-гигиенического благополучия, анализируемые показатели цитокинового профиля идентифицированы в пределах физиологической нормы.

Доказательством дисбаланса продукции цитокинов являются установленные причинно-следственные связи между концентрацией хлороформа в крови и повышением экспрессии IL-4 ($b_0 = -2,55$; $b_1 = 33,29$; $R^2 = 0,57$; $F = 319,65$), IFN- γ ($b_0 = -3,58$, $b_1 = 29,17$; $R^2 = 0,59$, $F = 309,90$).

Обнаружено, что у обследованных детей в крови достоверно ($p < 0,001$) в 4,4 раза повышен уровень ванадия относительно верхней границы референтного интервала (табл. 2). Среднегрупповое содержание ванадия в биосредах детей, проживающих в условиях его воздействия, статистически значимо ($p < 0,001$) в 2,4 раза превышает значения, полученные в группе детей, проживающих вне воздействия ванадия. Максимальное содержание ванадия в крови у детей составило 0,042 мг/дм³, у обследуемых контрольной группы максимальная концентрация ванадия в крови — 0,003 мг/дм³ (кратность превышения контроля в 14 раз).

Выявлено, что у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха ванадием, статистически значимо ($p = 0,032$) более чем в 2 раза понижен уровень содержания провоспалительного цитокина TNF- α по отношению к значениям, обнаруженным у детей контрольной группы. Следует отметить, что количество проб сыворотки крови с повышенным уровнем IFN- γ (Th1) относительно физиологической нормы в группе обследуемых, проживающих в условиях длительного ингаляционного низкоуровневого воздействия ванадия, и в группе детей, не подвергающихся аэрогенному воздействию химического фактора (ванадия), составило 6,7 и 1,8% соответственно (кратность превышения

Таблица 1 / Table 1

Сравнительный анализ цитокинового профиля сыворотки крови у детей, экспонированных хлороформом, пг/см³

Comparative analysis of the cytokine profile of blood serum in children exposed to chloroform, pg/cm³

Показатель Index	Физиологическая норма Physiological norm (PhN)	Дети контрольной группы Children from the control group $n = 224$		Дети опытной группы (воздействие хлороформа) Children from the experimental group (chloroform exposure) $n = 283$		p
		$M (\sigma)$	95% ДИ 95% CI	$M (\sigma)$	95% ДИ 95% CI	
IL-1 β	0–11	3.40 (1.34)	3.22–3.58	3.85 (1.40)	3.69–4.01	0.508
IL-4	0–4	1.39 (0.46)	1.33–1.45	3.01 (1.40)	2.85–3.17	0.031
IL-6	0–10	1.53 (0.92)	1.41–1.65	6.63 (2.19)	6.37–6.89	< 0.001
IL-8	0–10	1.62 (0.62)	1.54–1.70	1.91 (0.52)	1.85–1.97	0.463
IFN- γ	0–15	1.69 (0.44)	1.63–1.75	1.46 (0.73)	1.37–1.55	0.470
TNF- α	0–6	2.04 (1.20)	1.88–2.20	2.03 (1.67)	1.84–2.22	0.986

Таблица 2 / Table 2

Химический анализ биосред и цитокиновый профиль сыворотки крови у детей, экспонированных ванадием

Chemical analysis of biological media and cytokine profile of blood serum in children exposed to vanadium

Показатель Index	Дети контрольной группы Children from the control group <i>n</i> = 224	Дети опытной группы (воздействие хлороформа) Children from the experimental group (chloroform exposure) <i>n</i> = 283	<i>p</i>		
Ванадий в крови, мг/дм³: Vanadium in blood, mg/dm³:					
референтный уровень reference level		0.00006–0.00087	< 0.001		
среднее значение mean	0.0016 (0.0001)	0.0038 (0.0011)	< 0.001		
Цитокиновый профиль, пг/см³ Cytokine profile, pg/cm³					
	<i>M</i> (<i>σ</i>)	95% ДИ 95% CI	<i>M</i> (<i>σ</i>)	95% ДИ 95% CI	
IL-1β	2.96 (1.07)	2.78–3.14	5.16 (1.87)	4.91–5.41	0.300
IL-4	1.34 (0.35)	1.28–1.40	1.42 (0.70)	1.33–1.51	0.400
IL-6	1.81 (1.23)	1.60–2.20	1.31 (0.96)	1.18–1.44	0.699
IL-8	1.78 (0.62)	1.67–1.89	2.83 (1.64)	2.61–3.05	0.426
IFN-γ	1.99 (0.69)	1.87–2.11	2.59 (1.53)	2.40–2.80	0.661
TNF-α	2.33 (1.12)	2.12–2.52	1.08 (0.24)	1.04–1.12	0.031

контрольных значений — 3,7 раза). У детей под воздействием ванадия продукция провоспалительного медиатора первой линии — IL-1β, провоспалительного хемокина — IL-8 и противовоспалительного цитокина — IL-4 (Th2) идентифицирована в диапазоне физиологических значений.

Обнаружена достоверная причинно-следственная связь между концентрацией в крови гаптена (ванадия) и увеличением уровня провоспалительного цитокина IFN-γ ($b_0 = -7,03$; $b_1 = 1381,83$; $R^2 = 0,85$; $F = 320,70$; $p < 0,002$). На основе оценки математических моделей логистической регрессии, характеризующих статистически значимые причинно-следственные связи «гаптен в крови — показатель цитокинового статуса», обоснован реперный уровень содержания ванадия в биосредах, который составил 0,0021 мг по критерию повышения экспрессии IFN-γ.

Обсуждение

Цитокины — информационные молекулы пептидной природы, не имеющие антигенной (гаптенной) специфичности, обладающие плейотропностью, отвечающие за межклеточное взаимодействие посредством связывания со специфическими рецепторами на мембране клеток. Основными продуцентами цитокинов являются Th1- и Th2-лимфоциты. На сегодняшний день цитокины (интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей, колониестимулирующие факторы) объединены в самостоятельную систему, которая координирует функциональную активность организма [8]. Интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей, являясь физиологическими молекулами межклеточного взаимодействия, оказывают влияние на все органы и ткани организма, выполняя важнейшую роль в регуляции клеточного гомеостаза. Дисрегуляция передачи сигналов между клетками способствует нарушению формирования интегрального клеточного ответа на воздействие антигена (гаптена), что в итоге обуславливает иммунную дезадаптацию в условиях экспозиции. Определение возможного варианта дифференцировки между Th1- и Th2-клетками во многом определяется антигеном (в том числе органическими соединениями и металлами). В условиях хронического поступления в организм антигенов (гап-

тенов) в процессе физиологической адаптации иммунная система может «выбирать», какие клетки продуцировать — Th1- или Th2-лимфоциты.

Оценка цитокинового профиля у экспериментальных животных, экспонированных хлорсодержащими веществами, выявила повышение уровня IL-4. Гиперпродукция IL-4 приводит к угнетению дифференцировки Th0 в направлении Th1, а также ускоряется созревание тучных клеток с образованием избыточного количества IgE [11]. В системе *in vitro* показано, что в клеточной линии макрофагов мыши (RAW 264,7) галогенорганические соединения (хлороформ) в зависимости от дозы ингибировали секрецию фактора некроза-альфа, а также снижали уровень экспрессии интерлейкина-1β [12]. Показана Th2-зависимая поляризация Т-клеток в условиях негативного влияния хлорсодержащих соединений (хлороформа). Между тем действие хлороформа на организм определяется многими факторами: поглощение и распределение в органе-мишени, скорость и степень детоксикации метаболитов, адаптационные возможности организма, обусловленные в определённой степени физиологической зрелостью и др. [22, 23]. Описаны различные механизмы нарушения продукции цитокинов в условиях экспозиции соединениями ванадия (пентоксид ванадия, метаванадий и др.). В условиях избыточного содержания ванадия повышается перекисное окисление липидов, при этом инициируется множество сигнальных каскадов, модифицирующих экспрессию отдельных транскрипционных факторов и цитокинов [16]. На клеточной линии натуральных киллеров (NK-92MI) доказано, что пентоксид ванадия способен угнетать продукцию IL-2, IL-10 и IFN-γ [24]. Однако ингибирующий эффект зависел от времени и дозы воздействия ванадия. Хотя ванадий не был классифицирован Международным агентством по исследованию рака (IARC) как канцероген, между тем есть сообщения, что соединения ванадия могут вызывать опухоль, возможно, в результате развития окислительного стресса и значительной генерации реактивных форм кислорода. Хроническое ингаляционное воздействие (2 года) пентаоксида ванадия индуцировало у мышей и крыс увеличение альвеолярных/бронхиолярных новообразований [25]. Пентоксид ванадия способствует повышению экспрессии COX-2 и высвобождению провоспалительных

цитокинов на модели фибробластов лёгких человека [14]. С гиперпродукцией Th1-цитокинов связывают развитие аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) [26, 27]. Очевидно, иммунные эффекты ванадия зависят от времени экспозиции, дозы соединения, а также от тканевой принадлежности клетки, её стадии дифференцировки, клеточного цикла.

Таким образом, у детей, проживающих на территории, где производится гиперхлорирование питьевой воды, в биосредах обнаружен хлороформ, который в норме не должен обнаруживаться, а у детей, подвергающихся хроническому ингаляционному низкодозовому воздействию ванадия, в крови концентрация ванадия достоверно ($p < 0,001$) в 4,4 раза превышает верхнюю границу референтного интервала. Установлено, что при наличии в крови хлороформа происходит Th2-смещение цитокинового профиля — статистически значимо ($p \leq 0,001-0,031$) в 2,2 и 4,3 раза повышается концентрация интерлейкина-4 и интерлейкина-6 соответственно по сравнению с результатами, зафиксированными у контрольной группы детей; при контаминации биосред ванадием отмечается статистически значимое снижение продукции Th1-цитокинов ($p = 0,032$) — угнетается продукция TNF- α , кратность снижения составила 2,2 раза по сравнению с величинами, обнаруженными у детей контрольной группы. Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, продемонстрировали, что избыточное

содержание в биосредах хлорорганических соединений и металлов вызывает цитокиновый дисбаланс, формируя в дальнейшем различные механизмы нарушений иммунного ответа: активацию гуморального, Th2-зависимого ответа, ассоциированного с контаминацией хлороформом, либо угнетение клеточного Th1-зависимого ответа, ассоциированного с избыточным содержанием в биосредах ванадия.

Заключение

Выполнена оценка иммунного статуса детей, находящихся под воздействием химических веществ техногенного происхождения (хлороформ и ванадий), установлены гаптен-ассоциированные особенности цитокинового профиля. Преобладание продукции Th2-цитокинов (IL-4, IL-6) в условиях воздействия хлороформа реализует предрасположенность детей к возникновению аллергических заболеваний, а снижение секреции Th1-цитокинов (TNF- α) на фоне избыточного содержания ванадия обуславливает риск развития аутоиммунных или онкопролиферативных процессов. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости оценки цитокинового профиля, в частности его про- и противовоспалительных медиаторов (IL-6, TNF- α , IL-4), для задач ранней индикации нарушений здоровья и выявления донозологических состояний у детей в условиях избыточного химического гаптенного окружения.

Литература

(п.п. 4–7, 9–15, 17, 18, 20, 22–27 см. References)

1. Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Лебедев В.Ф., Арсентьева М.Л. Адаптационные возможности иммунной системы у пациентов с коксартрозом после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019; (8): 54–9. <https://doi.org/10.17513/mjpf.12825>
2. Дианова Д.Г., Зайцева Н.В., Долгих О.В., Кривцов А.В. Показатели гибели клетки у детей в условиях избыточного поступления хлорсодержащих соединений с питьевой водой. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2017; (1): 80–7. <https://doi.org/10.14427/jipai.2017.1.80>
3. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Кривцов А.В., Старкова К.Г., Дианова Д.Г., Бубнова О.А. и соавт. Разработка методических подходов к идентификации особенностей генетического полиморфизма и экспрессии генов у детей в условиях воздействия химических средовых факторов на примере стронция. *Анализ риска здоровью*. 2016; (1): 34–41.
8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3(2): 16–22.
16. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Дианова Д.Г. Модификация клеточной регуляции иммунной системы ванадием. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2012; 10(4): 112–5.
19. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(1): 84–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-84-95>
21. Тиц Н.М. *Клиническое руководство по лабораторным тестам*. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003.
1. Dmitrieva L.A., Pivovarov Yu.I., Lebedev V.F., Arsent'eva M.L. Adaptive capacities of immune system in patients with coxarthrosis after hip replacement surgery. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2019; (8): 54–9. <https://doi.org/10.17513/mjpf.12825> (in Russian)
2. Dianova D.G., Zaytseva N.V., Dolgikh O.V., Krivtsov A.V. Cell death indicators in children under exposure to excessive intake of chlorine compounds with drinking water. *Immunopatologiya, allergologiya, infektolegiya*. 2017; (1): 80–7. <https://doi.org/10.14427/jipai.2017.1.80> (in Russian)
3. Dolgikh O.V., Zaytseva N.V., Krivtsov A.V., Starkova K.G., Dianova D.G., Bubnova O.A., et al. Development of methodical approach to the identification of the features of the genetic polymorphisms and gene expression in children under influence of chemical environmental factors on the example of strontium. *Analiz riska zdorov'yu*. 2016; (1): 34–41. (in Russian)
4. Vermeulen R., Schymanski E.L., Barabási A.L., Miller G.W. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*. 2020; 367(6476): 392–6. <https://doi.org/10.1126/science.aay3164>
5. Cardenas A., Smit E., Welch B.M., Bethel J., Kile M.L. Cross sectional association of arsenic and seroprevalence of hepatitis B infection in the United States (NHANES 2003–2014). *Environ. Res.* 2018; 166: 570–6. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.06.023>
6. Dravik E., Altenburger R., Aoki Y., Backhaus T., Bahadori T., Barouki R., et al. Statement on advancing the assessment of chemical mixtures and their risks for human health and the environment. *Environ. Int.* 2020; 134: 105267. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105267>
7. Madia F., Worth A., Whelan M., Corvi R. Carcinogenicity assessment: Addressing the challenges of cancer and chemicals in the environment. *Environ. Intl.* 2019; 128: 417–29. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.067>
8. Simbircev A.S. Cytokines — classification and biological functions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004; 3(2): 16–22. (in Russian)
9. Blossom S.J., Gilbert K.M. Exposure to a metabolite of the environmental toxicant, trichloroethylene, attenuates CD4⁺ T-cell activation-induced cell death by metalloproteinase-dependent FASL shedding. *Toxicol. Sci.* 2006; 92(1): 103–14. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj212>
10. Vlaanderen J., van Veldhoven K., Font-Ribera L., Villanueva C.M., Chadeau-Hyam M., Portengen L., et al. Acute changes in serum immune markers due to swimming in a chlorinated pool. *Environ. Int.* 2017; 105: 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.04.009>
11. Meng Y., Liu Z., Zhai C., Di T., Zhang L., Xie X., et al. Paeonol inhibits the development of 1-chloro-2,4-dinitrobenzene-induced atopic dermatitis via mast and T-cells in BALB/c mice. *Mol. Med. Rep.* 2019; 19(4): 3217–29. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9995>
12. Koh Y.J., Cha D.S., Ko J.S., Choi H.D. Anti-inflammatory effect of Taraxacum officinale leaves on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW 264.7 cells. *J. Med. Food.* 2010; 13(4): 870–8. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.1249>
13. Gruzewska K., Michno A., Pawelczyk T., Bielarczyk H. Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014; 65(5): 603–11.
14. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta Biochim. Pol.* 2012; 59(2): 195–200. https://doi.org/10.18388/abp.2012_2138
15. Cui W., Guo H., Cui H. Vanadium toxicity in the thymic development. *Oncotarget* 2015; 6(30): 28661–77. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5798>
16. Dolgikh O.V., Zaytseva N.V., Dianova D.G. The impact of vanadium exposure on immune cell regulation. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2012; 10(4): 112–5. (in Russian)
17. Velazquez-Salinas L., Verdugo-Rodriguez A., Rodriguez L.L., Borca M.V. The role of interleukin 6 during viral infections. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1057. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057>
18. Lambrecht B.N., Hammad H., Fakhri J.V. The cytokines of asthma. *Immunity*. 2019; 50(4): 975–91. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>

19. Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2019; 18(1): 84–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-84-95> (in Russian)
20. Pan W., Wang Q., Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int. J. Oral. Sci.* 2019; 11(3): 30. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0064-z>
21. Tits N.M. *Laboratory Test Clinical Guide [Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam]*. Moscow: YuNIMED–press; 2003. (in Russian)
22. Constan A.A., Wong B.A., Everitt J.J., Battervora B.E. Chloroform inhalation exposure conditions necessary to initiate liver toxicity in female B6C3F1 mice. *Toxicol. Sci.* 2002; 66(2): 201–8. <https://doi.org/10.1093/toxsci/66.2.201>
23. Toxicological profile for bromoform and dibromochloromethane [print/digital]. Atlanta, Ga.: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2005.
24. Gallardo-Vera F., Diaz D., Tapia-Rodriguez M., Goes T.F., Masso F., Rendon-Huerta E., et al. Vanadium pentoxide prevents NK-92MI cell proliferation and IFN- γ secretion through sustained JAK3 phosphorylation. *J. Immunotoxicol.* 2016; 13(1): 27–37. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2014.996681>
25. Irving E., Stoker A.W. Vanadium compounds as PTP inhibitors. *Molecules*. 2017; 22(12): 2269. <https://doi.org/10.3390/molecules22122269>
26. Raphael I., Nalawade S., Eagar T.N., Forsthuber T.G. T-cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015; 74(1): 5–17. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.09.011.4>
27. Duan L., Rao X., Sigdel K.R. Regulation of inflammation in autoimmune diseases. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 7403796. <https://doi.org/10.1155/2019/7403796>