

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Читать
онлайн



Долгих О.В., Зайцева Н.В., Никоношина Н.А.

Полиморфизм гена D2-рецептора дофамина ANKK1/DRD2 (rs18004976) и особенности нейроиммунного профиля детей Северо-Восточной и Юго-Восточной Сибири в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Анализ специфики нейроиммунного профиля и полиморфизма кандидатных генов – важное направление выявления маркеров воздействия химических факторов на население северных территорий.

Материалы и методы. Обследованы дети Северо-Восточной и Юго-Восточной Сибири ($n = 1253$). Установлены концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Полиморфизм гена ANKK1/DRD2 исследовали методом полимеразной цепной реакции. Концентрацию IgG, специфического к бенз(а)пирену, определяли аллерогсорбентными тестами, концентрацию дофамина – методом ИФА.

Результаты. У детей в условиях экспозиции бенз(а)пиреном в дозе 0,0073 мкг/(кг · день) на приполярной территории (Северо-Восточная Сибирь) выявлен повышенный риск ассоциированного с T-allelем и TT-генотипом гена ANKK1/DRD2 гаптенной гиперсенсибилизации, угнетения дофаминонегральной регуляции, а также контаминации биосред бенз(а)пиреном, который сопоставим с подобными изменениями нейроиммунной регуляции у детей в процессе экспозиции данным поливиниловым ароматическим углеводородом в дозе 0,0858 мкг/(кг · день) в Юго-Восточной Сибири, связанными с C-allelем и CC-генотипом этого гена.

Ограничения исследования связаны с ограниченным размером выборки, что требует верификации результатов в дальнейших наблюдениях.

Заключение. У детей при низкодозовом воздействии бенз(а)пирена на севере Восточной Сибири повышается вероятность ассоциированных с T-allelем и TT-генотипом гена ANKK1/DRD2 нарушений нейроиммунного статуса, аналогичных со связанными с C-allelем и CC-генотипом гена ANKK1/DRD2 (rs1800497) ($OR = 1,69-1,72$; $p < 0,05$) изменениями нейроиммунного профиля при высокодозовой экспозиции бенз(а)пиреном (0,0858 мкг/(кг · день) в Юго-Восточной Сибири). Это подтверждает повышение чувствительности организма к влиянию химических факторов в климатических условиях севера.

Эти изменения нейроиммунного профиля у детей, проживающих в Северо-Восточной Сибири, связаны с T-allelем и TT-генотипом гена ANKK1/DRD2 (rs1800497) ($OR=2,17-2,83$, $p < 0,05$), а также C-allelем и CC-генотипом этого гена у детей, проживающих в Южной Сибири. Восточная Сибирь ($OR=1,69-1,72$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: дети; бенз(а)пирен; дофамин; генетический полиморфизм; нейроиммунный профиль; приполярная территория

Соблюдение этических стандартов. Исследование проведено с соблюдением основ Хельсинкской декларации ВМА и одобрено ЛЭК ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол заседания № 2 от 17.01.2022 г.). До начала исследования было получено письменное информированное согласие законных представителей детей.

Для цитирования: Долгих О.В., Зайцева Н.В., Никоношина Н.А. Полиморфизм гена D2-рецептора дофамина ANKK1/DRD2 (rs18004976) и особенности нейроиммунного профиля детей Северо-Восточной и Юго-Восточной Сибири в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном. Гигиена и санитария. 2024; 103(10): 1230–1234. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-10-1230-1234> <https://elibrary.ru/pgvpsa>

Для корреспонденции: Никоношина Наталья Алексеевна, e-mail: nat08.11@yandex.ru

Участие авторов: Долгих О.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Зайцева Н.В. – редактирование; Никоношина Н.А. – сбор материала и обработка данных, написание текста. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 12.08.2024 / Принята к печати: 02.10.2024 / Опубликована: 19.11.2024

Oleg V. Dolgikh, NinaV. Zaitseva, Natalya A. Nikonoshina

Dopamine D2 receptor ANKK1/DRD2 gene (rs18004976) polymorphism and features of the neuroimmune profile in children in North-Eastern and South-Eastern Siberia under exposure to airborne benzo(a)pyrene

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm 614045, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Examining peculiarities of neuroimmune profiles and candidate gene polymorphism is a relevant trend in identifying markers of effects and sensitivity to chemical exposures in northern areas.

Materials and methods. We examined one thousand two hundred thirty three children residing in North-Eastern and South-Eastern Siberia. Blood benzo(a)pyrene levels were detected by HPLC. The ANKK1/DRD2 (rs18004976) gene polymorphism was studied using real-time PCR. IgG to benzo(a)pyrene levels were identified by allergosorbent testing. Dopamine levels were identified by using ELISA.

Results. Exposure to airborne benz(a)pyrene in an industrial center in North-Eastern Siberia at the dose of 0.0073 µg/(kg · day) causes an elevated risk of specific hapten hypersensitivity (IgG to benzo(a)pyrene), inhibition of dopaminergic regulation (dopamine deficiency), and elevated benzo(a)pyrene contamination in biological media. The identified changes are similar to those established in children exposed to this polycyclic aromatic hydrocarbon at the dose of 0.0858 µg/(kg · day) in South-Eastern Siberia.

Limitations. The sample needs expanding and any results obtained by further observations should be verified.

Conclusion. Children exposed to low doses of benzo(a)pyrene ($0.0073 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$) in North-Eastern Siberia have elevated risks of disorders in the neuroimmune profile associated with the T-allele and TT genotype (rs1800497) of the ANKK1/DRD2 gene ($OR = 2.17 - 2.83, p < 0.05$) (hyperproduction of IgG to benzo(a)pyrene, dopamine deficiency), which are comparable with similar changes in the neuroimmune profile associated with C-allele and CC-genotype of the ANKK1/DRD2 gene (rs1800497) ($OR = 1.69 - 1.72, p < 0.05$) under exposure to benzo(a)pyrene at the dose of $0.0858 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$ in South-Eastern Siberia. This indicates to the higher sensitivity of the body to chemical exposures in specific climatic conditions in northern areas.

Keywords: benzo(a)pyrene; children; dopamine; neuroimmune profile; genetic polymorphism; circumpolar territory

Compliance with ethical standards. The study was conducted in compliance with the principles of the WMA Helsinki Declaration and approved by the LEC of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (the meeting report No. 2 dated January 17, 2022). The study participants provided their informed consent.

For citation: Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nikonorina N.A. Dopamine D2 receptor ANKK1/DRD2 gene (rs18004976) polymorphism and neuroimmune profile features in children in North-Eastern and South-Eastern Siberia under exposure to airborne benzo(a)pyrene. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(10): 1230–1234. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-10-1230-1234> <https://elibrary.ru/pgvpsa> (In Russ.)

For correspondence: Natalya A. Nikonorina, e-mail: nat08.11@yandex.ru

Contribution: Dolgikh O.V. – the study concept and design, editing; Zaitseva N.V. – editing; Nikonorina N.A. – data collection and analysis, writing the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: August 12, 2024 / Accepted: October 2, 2024 / Published: November 19, 2024

Введение

На северных территориях Сибири организм человека испытывает воздействие экстремальных климатических условий, поэтому сохранение здоровья детей как одной из наиболее уязвимых категорий населения является приоритетной задачей. Дополнительная средовая нагрузка экзогенными химическими факторами наряду с климатическими детерминантами запускает индивидуальные наследственные варианты полиморфизма кандидатных генов, что ведёт к формированию различных патологий [1, 2]. Бенз(а)пирен входит в число органических загрязнителей с иммунотоксическим, генотоксическим, канцерогенным и нейротоксическим свойствами [1]. Пластиность иммuno- и нейрорегуляторных процессов позволяет организму эффективно приспособливаться к неустойчивой среде обитания, однако чрезмерная гипертензия нагрузка может вызывать преждевременные донозологические модификации нейроиммунного статуса, так как иммунная и нервная системы особенно восприимчивы к воздействию неблагоприятных факторов [2]. Нейротоксичность бенз(а)пирена и продуктов его биотрансформации связана с их липофильностью, возможностью проходить сквозь гематоэнцефалический барьер и аккумулироваться в насыщенных липидами нейронах, в глиальных клетках. Значительный риск несёт биоаккумуляция бенз(а)пирена и его метаболитов в клетках головного мозга [3].

Результаты экспериментальных исследований нейротоксических свойств бенз(а)пирена *in vivo* подтверждают прогрессирующее снижение когнитивных функций (пространственного обучения, памяти и исследовательского поведения на фоне тревожности) у мышей. Нарушение когнитивных и двигательных функций у лабораторных животных связано с дозозависимой гиперпродукцией ферментов цитохрома P450, участвующих в биотрансформации бенз(а)пирена, и повышением плотности ионотропных рецепторов глутамата [4, 5]. Бенз(а)пирен способен напрямую угнетать процессы экспрессии, продукции, рецепции и сигналлинга дофамина, значительно снижать уровни экспрессии его транспортных белков [6, 7]. Чувствительность организма к воздействию химических факторов может зависеть от возрастных физиологических особенностей. Дети младше семи лет в большей степени подвержены влиянию техногенных факторов, в том числе воздействию бенз(а)пирена, из-за неполной сформированности процессов детоксикации и адаптационного потенциала к неблагоприятным факторам внешней среды [8].

Выраженность негативных эффектов при воздействии техногенных факторов на конкретного человека может определяться индивидуальными особенностями генома — однонуклеотидными полиморфизмами (SNP). Полиморфизм ANKK1/DRD2 (rs18004976) рецептора дофамина гена D2 также может быть ассоциирован с изменением плотности D2-рецепторов, нарушениями в структуре «рецептор — лиганд», что повышает риск формирования отклонений дофаминергической регуляции в процессе аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном [9, 10]. Специфика природной среды способна усиливать отрицательное влияние техногенных химических факторов на здоровье населения. Субарктический климат приполярных территорий способствует формированию выраженных негативных эффектов даже при незначительном влиянии химических факторов, поскольку увеличивает восприимчивость организма к их воздействию [11]. Поэтому актуальна задача определения специфики полиморфизма ANKK1/DRD2 (rs18004976) рецептора дофамина гена D2, характеристик нейрогуморальной и иммунной регуляции у детей в условиях экспозиции бенз(а)пиреном и субарктического климата.

Цель работы — выявить сопряжённые с полиморфизмом ANKK1/DRD2 (rs18004976) рецептора дофамина гена D2 особенности нейрогуморальной и иммунной регуляции у детей Северо-Восточной и Юго-Восточной Сибири в условиях внешнесредового воздействия бенз(а)пирена.

Материалы и методы

Выполнено сравнительное клиническое лабораторное обследование детей — жителей северных и южных территорий Восточной Сибири. В анализ включены дети от трёх до шести лет. Выборка была разбита на четыре группы:

- группа наблюдения 1 — дети, живущие в промышленном центре на приполярном участке Северо-Восточной Сибири;
- группа наблюдения 2 — дошкольники, живущие в промышленном центре на юге Восточной Сибири;
- группа сравнения 1 — дети, живущие в условно чистой местности севера Восточной Сибири;
- группа сравнения 2 — дошкольники, живущие в условно чистом районе Юго-Восточной Сибири.

Концентрации бенз(а)пирена в атмосферном воздухе, окружающей среде и в крови обследуемых определяли с использованием методики ВЭЖХ на приборе Agilent 1200 (Германия) согласно методическим указаниям МУ 4.1.1273–03 «Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в ат-

Таблица 1 / Table 1

Особенности ксенобиального состава крови и нейроиммунного профиля обследованных детей

Features of xenobial blood composition and neuroimmune profile in the examined children

Референтный уровень Reference level [15]	Северо-Восточная Сибирь North-Eastern Siberia			Юго-Восточная Сибирь South-Eastern Siberia		
	Группа наблюдения 1 Observation group 1 <i>n</i> = 526	Группа сравнения 1 Reference group 1 <i>n</i> = 180	<i>p</i> ₁	Группа наблюдения 2 Observation group 2 <i>n</i> = 376	Группа сравнения 2 Reference group 2 <i>n</i> = 171	<i>p</i> ₂
<i>Содержание бенз(а)пирена (кровь), мкг/дм³ Blood benzo(a)pyrene content, µg/dm³</i>						
0	0.00224 ± 0.00030	0.00112 ± 0.00034	0.001	0.00225 ± 0.00035	0.00109 ± 0.00024	0.001
<i>Дофамин, пг/см³ Dopamine, pg/cm³</i>						
10–100	51.71 ± 1.42	58.34 ± 1.70	0.003	48.56 ± 3.18	60.25 ± 1.80	0.001
<i>IgG к бенз(а)пирену, у.е. IgG to benzo(a)pyrene, c.u.</i>						
0–0.3	0.208 ± 0.014	0.080 ± 0.02	0.001	0.212 ± 0.011	0.074 ± 0.009	0.001

атмосферном воздухе и в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием» и МУ 4.1.3040–12 «Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии». Показатель выработки дофамина оценивали при помощи иммуноферментного анализа на анализаторе Infinite F50. Продукцию специфического к бенз(а)пирену IgG оценивали по аллергосорбентным тестам. Обработку данных, определяющих специфику нейроиммунного профиля обследованных детей, выполняли посредством однофакторного дисперсионного анализа ANOVA в ПО Statistica 12.0. Характер дифференциации значений оценивали с применением одновыборочного показателя Колмогорова – Смирнова. Точность отклонения множественного сопоставления вычисляли с применением показателя Тьюки – Крамера. Отличия среди выборок принимали допустимым при $p < 0,05$.

Однонуклеотидный полиморфизм рецептора дофамина *ANKK1/DRD2* определяли методом полимеразной цепной реакции (амплификатор CFX96, набор реагентов для идентификации SNP C2137T *ANKK1/DRD2*). ДНК выделяли сорбентным способом. Генотип всех детей определяли через аллельную дискриминацию в ПО TaqMan.

Оценку дифференциации частот генотипов, аллелей гена *ANKK1/DRD2*, показателя OR, а также его 95%-х доверительных интервалов для анализа точности взаимосвязи динамики значений нейроиммунной структуры с полиморфными видами этого гена выполняли в калькуляторе Gen-Expert и Microsoft Excel.

Результаты

Концентрация бенз(а)пирена в атмосферном воздухе на территории с развитой промышленностью в Юго-Восточной Сибири (0,0073 мкг/м³, 7,25 ПДКс) превышает гигиенические нормативы. Концентрация данного полиароматического углеводорода (ПАУ) в воздухе аналогичного промышленного центра на приполярной территории (0,0006 мкг/м³; 0,62 ПДКс), а также на условно чистых территориях Сибири – Юго-Восточной (0,0008 мкг/м³; 0,81 ПДКс) и Северо-Восточной (0,00001 мкг/м³; 0,014 ПДКс) – находится в пределах нормативных значений [12–14]. Средняя

доза бенз(а)пирена в центре промышленной деятельности на юге превышает показатель на территории сравнения, а также в промышленном центре [0,0073 мкг/(кг · день)] и на условно чистой местности на севере [0,0002 мкг/(кг · день)].

Концентрация бенз(а)пирена в крови детей дошкольного возраста в промышленных центрах превышает аналогичный показатель в группах сравнения 1 и 2. Содержание в крови детей бенз(а)пирена при низкодозовом влиянии в субарктической местности сопоставимо ($p > 0,05$) со значением у детей при высокодозовом влиянии этого ПАУ на индустриальной территории Сибири (0,00225 ± 0,00035 мкг/дм³) (табл. 1).

Нейроиммунный статус детей при внешнесредовом влиянии бенз(а)пирена в Юго-Восточной и Северо-Восточной Сибири отличается снижением уровня продукции дофамина на фоне повышенной сенсибилизации к данному ПАУ. Так, нейрогуморальная структура у 50,6% дошкольников в индустриальном центре Северо-Восточной Сибири и у 66,8% детей на аналогичной территории Юго-Восточной Сибири определяется достоверным снижением концентрации дофамина ($p < 0,05$). Продукция дофамина в условиях низкоуровневого влияния бенз(а)пирена в субарктическом климате сравнима с аналогичным показателем у дошкольников при высокоуровневом влиянии в условиях континентального климата (группа наблюдения 2) ($p = 0,366$).

Снижение на 12,6% концентрации дофамина у детей промышленно развитой северной территории ассоциировано с вариантным Т-аллелем и ТГ-генотипом, при этом на территории Юго-Восточной Сибири отмечено снижение удельного веса дофамина на 19,4% у детей с С-аллелем, а также с СС-генотипом дикого вида гена D2-рецептора дофамина *ANKK1/DRD2* (rs1800497) (OR = 1,69–1,72; $p < 0,05$) (табл. 2).

У 73% дошкольников в группе наблюдения 1 и у 62,5% в группе наблюдения 2 установлено повышение содержания IgG к бенз(а)пирену при сравнении с детьми групп сравнения 1 и 2. Концентрация IgG у детей при низкодозовой аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном в субарктическом климате сопоставима со значением при высокодозовом влиянии бенз(а)пирена в условиях континентального климата ($p = 0,822$).

Таблица 2 / Table 2

Частоты аллелей и генотипов гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497) у детей Северо-Восточной и Юго-Восточной Сибири, %Frequencies of alleles and genotypes of the *ANKK1/DRD2* (rs1800497) gene in children residing in North-Eastern and South-Eastern Siberia, %

SNP	Генотип / аллель Genotype / Allele	Частота в группе наблюдения, % Frequency in the observation group, %	Частота в группе сравнения, % Frequency in the reference group, %	χ^2	p	OR (95% CI)
<i>ANKK1/DRD2</i> (rs1800497)						
<i>Северо-Восточная Сибирь North-Eastern Siberia</i>						
<i>Группа наблюдения 1 (n = 526) / Группа сравнения 1 (n = 180) Observation group 1 (n = 526) / Reference group 1 (n = 180)</i>						
CC	56.7	57.2	4.77	0.03	0.98 (0.69–1.38)	
CT	13.3	28.3	4.77	0.03	0.39 (0.26–0.59)	
TT	30.0	14.5	4.77	0.03	2.54 (1.61–4.01)	
C	63.3	71.4	7.74	0.005	0.69 (0.53–0.90)	
T	36.7	28.6	7.74	0.005	1.45 (1.11–1.88)	
<i>Юго-Восточная Сибирь South-Eastern Siberia</i>						
<i>Группа наблюдения 2 (n = 376) / Группа сравнения 2 (n = 171) Observation group 2 (n = 376) / Reference group 2 (n = 171)</i>						
CC	71.0	58.8	10.02	0.002	1.72 (1.18–2.50)	
CT	24.5	31.6	10.02	0.002	0.70 (0.47–1.04)	
TT	4.5	9.6	10.02	0.002	0.45 (0.22–0.90)	
C	83.2	74.6	5.68	0.02	1.69 (1.25–2.30)	
T	16.8	25.4	5.68	0.02	0.59 (0.43–0.80)	

Обсуждение

Нейромедиатор дофамин играет важную роль в регулировании когнитивных и двигательных функций мозга, регулирует важнейшие функции периферических органов (артериальное давление, активность почек, перистальтику кишечника и др.), является важным иммунорегуляторным фактором при реализации врождённого и адаптивного иммунного ответа. Дофамин принимает участие в образовании макрофагов и запуске воспалительной реакции через замедление передачи импульсов в CREB/NF- κ B [16]. В процессе связывания с D5-рецептором на поверхности дендритных клеток дофамин активирует выработку IL-23 и оказывает действие на изменение наивных CD4 $^{+}$ -лимфоцитов в Th17-клетки, что усиливает воспалительную реакцию. Активация D1-подобных рецепторов дофамина может усиливать гибель NK-клеток по пути cAMP/PKA/CREB, в то время как активация D2-подобных рецепторов подавляет активность NK-клеток [17]. Активация D3-рецептора на Т-клетках человека в состоянии покоя повышает уровень TNF- α , тогда как активация D2-рецептора способствует высвобождению IL-10 [18].

Бенз(а)пирен способен индуцировать нарушения процессов экспрессии, продукции, рецепции и сигналинга дофамина и существенно уменьшать показатель экспрессии транспортных белков дофамина, а именно DAT, а также Vmat 2. Этот ПАУ замедляет процесс обратного захвата нейротрансмиттера, что приводит к его накоплению в синаптической щели и дефициту свободного циркулирующего дофамина [6, 19].

В данном исследовании нами были выявлены не зависящие от климатической среды признаки достоверного снижения уровня продукции дофамина в условиях аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном. Однако концентрация дофамина при низкодозовой экспозиции бенз(а)пиреном у детей в северо-восточной части Сибири сопоставима со значением при высокодозовом влиянии бенз(а)пирена в юго-восточной части Сибири (группа наблюдения 2) ($p > 0.05$). Следовательно, субарктический климат и изменённый фотопериодический режим на северной территории может усугублять нарушения дофаминergicкой регуляции, обусловленные аэрогенной экспозицией бенз(а)пиреном.

При этом снижение содержания дофамина на 12,6% у дошкольников в северном промышленном центре (группа наблюдения 1), связанное с вариантным T-аллелем, а также с TT-генотипом гена D2-рецептора дофамина *ANKK1/DRD2*, свидетельствует о вероятном снижении дофаминergicкой

регуляции, недостаточной продукции лиганда при влиянии бенз(а)пирена и субарктической среды, сопряжённом с генетически обусловленным уменьшением содержания D2-рецепторов дофамина, что в результате приводит к замедлению рецепции и сигналинга [20].

Сниженное на 19,4% по отношению к группе сравнения содержание дофамина выявлено у детей в промышленно развитой местности на юге Восточной Сибири, где отмечается высокодозовое влияние бенз(а)пирена. Снижение продукции дофамина в данной выборке связано с C-аллелем и CC-генотипом гена *ANKK1/DRD2*, что нарушает баланс в структуре «лиганд – рецептор», опосредуя снижение рецепции и сигналинга вследствие формирования устойчивого дефицита лиганда дофамина в условиях генетически детерминированной избыточной плотности рецепторов [21]. Частота C-аллеля *ANKK1/DRD2* (rs1800497) у детей, проживающих в промышленном центре в Юго-Восточной Европы (83,2%), достоверно превышает средние значения в азиатской популяции (59,5%) и является сопоставимой с уровнем в общемировой (79,3%) и европейской (80,8%) популяциях [21].

Заключение

Содержание бенз(а)пирена в атмосферном воздухе на условно чистой местности Юго-Восточной Сибири, на территории с развитой промышленностью и в условно чистой местности Северо-Восточной Сибири не превышает нормативных показателей, тогда как концентрация этого полихлорированного ароматического углеводорода во внешней среде местности с развитым промышленным производством Юго-Восточной Сибири превышает гигиенические нормативы. В группах наблюдения 1 и 2 установлено снижение уровня продукции дофамина у детей при повышенной концентрации бенз(а)пирена в крови и гиперпродукции IgG к бенз(а)пирену по отношению к группам сравнения 1 и 2 ($p < 0.05$). Концентрация дофамина и IgG, специфического к бенз(а)пирену, а также концентрация бенз(а)пирена у детей при низкодозовом воздействии данным ПАУ в условиях субарктического климата в приполярной местности не отличаются от показателей в условиях высокодозового средового влияния бенз(а)пирена в условиях континентального климата Юго-Восточной Сибири ($p > 0.05$). Связанное с вариантными T-аллелем и TT-генотипом рецептора дофамина гена D2 *ANKK1/DRD2* уменьшение содержания дофамина при гиперпродукции IgG к бенз(а)пирену в приполярной местности Северо-Восточной Сибири определяет

замедление дофаминергической регуляции в результате недостаточной экспрессии как лиганда, так и рецептора. Также связанное с С-allelем, СС-генотипом дикого вида рецептора дофамина гена D2 ANKK1/DRD2 снижение значений показателей нейрогуморальной и иммунной регуляции в условиях экспозиции бенз(а)пиреном в Юго-Восточной Сибири повышает риск формирования дисбаланса в системе «лиганд – рецептор», который определяется нехваткой лиганда и чрезмерным содержанием рецепторов. Следовательно, связанные с Т-allelем и ТТ-генотипом рецептора до-

фамина гена D2 ANKK1/DRD2 (rs1800497) (OR = 1,37–1,83; $p < 0,05$) особенности нейрогуморальной и иммунной регуляции у дошкольников на территории Северо-Восточной Сибири с развитой промышленностью характеризуют генетически детерминированные адаптационные механизмы нервной и иммунной систем к внешнесредовому воздействию бенз(а)пирена на приполярных территориях с субарктическим климатом и могут использоваться в качестве маркеров эффекта и чувствительности аэробенной экспозиции PAU на приполярных территориях.

Литература (п.п. 1–9, 16–18, 20, 21 см. References)

10. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Никонощина Н.А., Алексеев В.Б. Полиморфизм генов-кандидатов формирования «синдрома полярного напряжения» у детей. *Якутский медицинский журнал*. 2024; (1): 70–4. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2024.85.18> <https://elibrary.ru/tlnlgi>
11. Шур П.З., Хасанова А.А., Цинкер М.Ю., Зайцева Н.В. Методические подходы к оценке риска здоровью населения в условиях сочетанного воздействия климатических факторов и обусловленного им химического загрязнения атмосферы. *Анализ риска здоровья*. 2023; (2): 58–69. <https://doi.org/10.21168/health.risk/2023.2.05> <https://elibrary.ru/ebqchy>
12. Решение Дудинского городского совета депутатов № 10-0358 «Об утверждении Программы комплексного развития транспортной инфраструктуры муниципального образования «Город Дудинка»; 2017. Доступно: https://pravo-dudinka.ru/download/rgs/rgs_2017-09-14_10-0358.pdf
13. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2018 году». М.; 2019.
14. *Состояние загрязнения атмосферы в городах на территории России за 2017 г.: Ежегодник*. СПб.; 2018.
15. *Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам под ред. Алана Бу A.X.B. Пер. с англ. М.: Лабора; 2013.*
19. Qi Y.Z., Quan H.H., Xu W.X., Li Q.R., Zhou H. 苯并[a]芘对脑内多巴胺能神经元和α-突触核蛋白的影响及其机制. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020; 52(3): 438–43. <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.007> (in Chinese)

References

1. Chang Y., Siddens L.K., Heine L.K., Sampson D.A., Yu Z., Fischer K.A., et al. Comparative mechanisms of PAH toxicity by benzo[a]pyrene and dibenzo[def,p]chrysene in primary human bronchial epithelial cells cultured at air-liquid interface. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019; 379: 114644. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114644>
2. Deng Y.L., Liao J.Q., Zhou B., Zhang W.X., Liu C., Yuan X.Q., et al. Early life exposure to air pollution and cell-mediated immune responses in preschoolers. *Chemosphere*. 2022; 286(Pt. 3): 131963. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131963>
3. Das L., Patel B., Patri M. Adolescence benzo[a]pyrene treatment induces learning and memory impairment and anxiolytic like behavioral response altering neuronal morphology of hippocampus in adult male Wistar rats. *Toxicol. Rep.* 2019; 6: 1104–13. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.10.014>
4. Liu D., Zhao Y., Qi Y., Gao Y., Tu D., Wang Y., et al. Benzo(a)pyrene exposure induced neuronal loss, plaque deposition, and cognitive decline in APP/PS1 mice. *J. Neuroinflammation*. 2020; 17(1): 258. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01925-y>
5. Cherif L.S., Cao-Lei L., Farinelli S., Muller C.P., Turner J.D., Schroeder H., et al. Assessment of 9-OH- and 7,8-diol-benzo[a]pyrene in blood as potent markers of cognitive impairment Related to benzo[a]pyrene exposure: an animal model study. *Toxics*. 2021; 9(3): 50. <https://doi.org/10.3390/toxics9030050>
6. Zhang W., Tian F., Zheng J., Li S., Qiang M. Chronic administration of benzo(a)pyrene induces memory impairment and anxiety-like behavior and increases of NR2B DNA methylation. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0149574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149574>
7. Dai W.L., Bao Y.N., Fan J.F., Ma B., Li S.S., Zhao W.L., et al. Blockade of spinal dopamine D1/D2 receptor suppresses activation of NMDA receptor through G_q and Src kinase to attenuate chronic bone cancer pain. *J. Adv. Res.* 2020; 28: 139–48. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.005>
8. Suzuki T., Hidaka T., Kumagai Y., Yamamoto M. Environmental pollutants and the immune response. *Nat. Immunol.* 2020; 21(12): 1486–95. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0802-6>
9. Cui W., Aida T., Ito H., Kobayashi K., Wada Y., Kato S., et al. Dopaminergic signaling in the nucleus accumbens modulates stress-coping strategies during inescapable stress. *J. Neurosci.* 2020; 40(38): 7241–54. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0444-20.2020>
10. Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Nikonoshina N.A., Alekseev V.B. Polymorphism of candidate genes for the formation of “polar stress syndrome” in children. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*. 2024; (1): 70–4. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2024.85.18> (in Russian)
11. Shur P.Z., Khasanova A.A., Tsinker M.Yu., Zaitseva N.V. Methodical approaches to assessing public health risks under combined exposure to climatic factors and chemical air pollution caused by them. *Health Risk Analysis*. 2023; (2): 58–69. <https://doi.org/10.21168/health.risk/2023.2.05> (in Russian)
12. Decision of the Dudinsky City Council No. 10-0358 «In the approval of the program for the integrated development of the transport infrastructure in the municipal formation “Dudinka”»; 2017. Available at: https://pravo-dudinka.ru/download/rgs/rgs_2017-09-14_10-0358.pdf (in Russian)
13. State Report «On the state and environmental protection of the Russian Federation in 2018». Moscow; 2019. (in Russian)
14. *The State of Atmospheric Pollution in Cities in Russia for 2017: Yearbook /Sostoyanie zagryazneniya atmosfery v gorodakh na territorii Rossii za 2017 g.: Ezhegodnik*. St. Petersburg; 2018. (in Russian)
15. Wu A.H.B., ed. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*. Elsevier; 2006.
16. Liu L., Wu Y., Wang B., Jiang Y., Lin L., Li X., et al. DA-DRD5 signaling controls colitis by regulating colonic M1/M2 macrophage polarization. *Cell Death Dis*. 2021; 12(6): 500. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03778-6>
17. Mikulak J., Bozzo L., Roberto A., Pontarini E., Tentorio P., Hudspeth K., et al. Dopamine inhibits the effector functions of activated NK cells via the upregulation of the D5 receptor. *J. Immunol.* 2014; 193(6): 2792–800. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401114>
18. Li M., Zhou L., Sun X., Yang Y., Zhang C., Wang T., et al. Dopamine, a co-regulatory component, bridges the central nervous system and the immune system. *Biomed. Pharmacother.* 2022; 145: 112458. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112458>
19. Qi Y.Z., Quan H.H., Xu W.X., Li Q.R., Zhou H. Effect of benzo(a)pyrene on dopaminergic neurons and α-synuclein in brain and its mechanism involved. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020; 52(3): 438–43. <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.007> (in Chinese)
20. Ryb A., Tomksa N., Jakubowska A., Ogrodnicka A., Palma J., Rotter I. Genetic aspects of problematic and risky internet use in young men-analysis of ANKK1, DRD2 and NTRK3 gene polymorphism. *Genes (Basel)*. 2024; 15(2): 169. <https://doi.org/10.3390/genes15020169>
21. Zhao F., Cheng Z., Piao J., Cui R., Li B. Dopamine receptors: is it possible to become a therapeutic target for depression? *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 947785. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.947785>

Сведения об авторах

Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: oleg@fcrisk.ru
Зайцева Нина Владимировна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: znv@fcrisk.ru
Никонощина Наталья Алексеевна, мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и аллергологии, аспирант ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: nat08.11@yandex.ru

Information about the authors

Oleg V. Dolgikh, DSc (Medicine), head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145> E-mail: oleg@fcrisk.ru

Nina V. Zaitseva, DSc (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Scientific Director of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145> E-mail: znv@fcrisk.ru

Natalya A. Nikonoshina, junior researcher at the Laboratory of Immunology and Allergology, post-graduate student at the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7271-9477> E-mail: nat08.11@yandex.ru