

# ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 613.63-632: 615.9-099: 612.017.3]: 661.17  
DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.15

Читать  
онлайн



## ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ СМЕСИ ХИМИЧЕСКИХ АЛЛЕРГЕНОВ

**В.В. Шевляков, С.И. Сычик**

Научно-практический центр гигиены, Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

*В оценке риска развития у работающих профессиональных аллергических заболеваний химической этиологии и обосновании их рациональной профилактики актуальной проблемой является выяснение характера, особенностей и механизмов гипериммунного ответа при воздействии на организм смеси химических веществ с аллергическими и токсическими свойствами разной выраженности. В экспериментальных исследованиях изучены аллергические свойства 57 различных химических композиций и их отдельных компонентов на моделях внутрикожного введения в стандартных дозах в ухо морским свинкам-альбиносам или в основание хвоста белым мышам в смеси с полным адъювантом Фрейнда. Полученные результаты позволили заключить, что выраженность аллергической активности смеси химических веществ определяется как степенью проявления аллергических свойств отдельных компонентов, так и характером аддитивности их иммуномодулирующих эффектов при комбинированном воздействии на организм. Данные эффекты закономерно зависят от сочетания в смеси аллергенов разной силы, их содержания и количественного соотношения, наличия в смеси веществ с неспецифическими адъювантными и токсическими свойствами. Причем комбинированное аллергическое действие смеси химических веществ, содержащей сильные и выраженные химические аллергены с их высоким содержанием, имеет характер усиления гиперергического иммунного ответа (потенцирование) между ними и на более слабые аллергенные компоненты. В реализации преимущественно потенцирующего комбинированного аллергического действия смеси химических веществ на организм задействованы одновременно взаимосвязанные механизмы специфической (отмена толерантности к эпитопам конъюгата и модифицированного белка-носителя, формирование перекрестно реагирующих антигенных детерминант и др.) и неспецифической иммуномодуляции (адъювантное, раздражающее и иммунотоксическое действие химических компонентов смеси).*

**Ключевые слова:** смесь химических веществ, аллергены, аллергические заболевания, механизмы гипериммунного ответа, характер аллергических процессов в организме на воздействие смеси химических веществ, специфические и неспецифические иммунные механизмы, комбинированное действие.

Важной теоретической и практической проблемой в оценке риска развития у работающих профессиональных аллергических заболеваний (ПАЗ) химической этиологии, их профилактике и гигиеническом нормировании является выяснение характера, особенностей и механизмов гипериммунного ответа при воздействии на организм смеси химических веществ (СХВ) с аллергическими и токсическими свойствами разной выраженности. Несмотря на актуальность, за последние десятилетия данной проблеме уделялось крайне мало внимания (единичные публикации), вероятно, по причине высокой трудоемкости и материальной затратности экспериментальных исследований.

Известно, что при одновременном введении в организм двух и более различных полных или искусственных антигенов (Аг) иммуномодуляция эффектов между ними имеет внутримолекулярный или межмолекулярный конкурентный характер, что чаще приводит к подавлению иммунного ответа на один или несколько Аг при сохранении или угнетении ответа на доминантный Аг [1]. Химические вещества как гаптены приобретают свойства полных (комплексных) Аг только после конъюгации с аутобелковыми носителями, которые подвергаются модификации гаптенном, но в большей или меньшей степени сохраняют естественную толерантность [2]. Поэтому реализующие комбинированный аллерги-

© Шевляков В.В., Сычик С.И., 2019

**Шевляков Виталий Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии (e-mail: shev-vitaliy@mail.ru; тел.: +375 17 284 13 96, 8 (029) 180-50-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8226-9350>).

**Сычик Сергей Иванович** – кандидат медицинских наук, доцент, директор (e-mail: svkasul@mail.ru; тел.: +375 17 284 03 87, 8 (029) 304-32-11; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

ческий эффект иммунные механизмы при одновременном воздействии на организм нескольких химических аллергенов (ХА) в составе СХВ в реальных условиях могут значительно отличаться от Аг. Это подтверждается многочисленными экспериментальными и клиническими данными в основном об усилении аллергизации организма при одновременном воздействии нескольких ХА. Однако до конца не ясно, какой формируется характер и тип гиперергического иммунного ответа в организме на воздействие СХВ в зависимости от комбинации химических веществ, различающихся по выраженности сенсибилизирующей активности, токсичности и по их содержанию в смеси, а также: какие возможные механизмы реализуют комбинированный эффект ХА в смеси.

**Целью исследования** являлось выявление в экспериментах характерных особенностей комбинированного действия на организм ХА в составе многокомпонентных композиций и теоретическое обоснование возможных иммунных механизмов его реализации.

**Материалы и методы.** В экспериментальных исследованиях унифицированными методами изучены раздражающие и аллергические свойства 57 СХВ разного состава и их отдельных компонентов<sup>1</sup>. Воспроизведение сенсибилизации выполнено на моделях внутрикожного введения в ухо морским свинкам-альбиносам в стандартной дозе по 200 мкг СХВ и их отдельных компонентов или их внутрикожного введения в основание хвоста белым мышам в стандартной дозе по 100 мкг в смеси с полным адьювантом Фрейнда (ПАФ). Определение характера и выраженности гиперергического иммунного ответа проведено с использованием комплекса алергодиагностических методов *in vivo* (провокационные прямые и перекрестные эпукутанные пробы, внутрикожные тесты опухания уха или лапы) и *in vitro* (реакции специфической дегрануляции тучных клеток, микропреципитации, бласттрансформации лимфоцитов и др.), отражающих индукцию в организме гиперчувствительности замедленного (ГЗТ) и немедленного (ГНТ) типов.

Оценку по четырем классам степени аллергенной активности и опасности изучаемых СХВ и их отдельных компонентов проводили по критериям выявляемости и выраженности ГЗТ по частоте положительного интегрального показателя провокационного внутрикожного теста в баллах у животных опытной группы (%), достоверности различий среднегрупповых величин интегрального показателя

теста в опытной и контрольной группах по критерию Стьюдента или Фишера, уровню значимости различий при  $p < 0,05$  или  $p < 0,01$  по критерию «Х» (Ван-дер-Вардена).

**Результаты и их обсуждение.** Алергенную активность СХВ определяют в основном сильные или выраженные алергенные компоненты, но при этом выраженность сенсибилизирующего эффекта на СХВ значимо выше, чем выявляемая интенсивность алергических реакций на перекрестное тестирование опытных животных их отдельными алергенными компонентами. Причем алергодиагностические реакции на эти компоненты определялись чаще на уровне или несколько ниже таковых при их изолированном введении животным, хотя стандартные сенсибилизирующие дозы в 10–100 раз выше их количественного содержания в сенсибилизирующих дозах СХВ. Следовательно, комбинированный эффект СХВ определяется не столько аддитивностью сенсибилизирующих эффектов отдельных компонентов, сколько их взаимомодулирующими взаимоотношениями в организме, которые имеют различный характер в зависимости от сенсибилизирующей способности и количественного содержания в СХВ. В подтверждение приведем отдельные результаты изучения замасливателей стекловолна (ЗС), содержащих компоненты с разной выраженностью алергенной активности.

При комбинации в ЗС-78 в равном достаточно высоком количественном соотношении сильных алергенных компонентов (1-й класс алергенной активности) эпокисмолы ТЭГ-1 и дициандиамидаформальдегидуксусной (ДЦУ) смолы на последний компонент отмечалось угнетение иммунного ответа, особенно по ГЗТ, тогда как на ТЭГ-1 интенсивность провокационной кожной пробы (средний балл  $1,7 \pm 0,36$ ) была даже несколько выше, чем при его изолированном введении животным (средний балл  $1,5 \pm 0,4$  при дозе в 12,5 раза выше), с одновременным снижением гуморального гипериммунного ответа. Следовательно, ТЭГ-1 выступает в качестве доминантного подавляющего иммуномодулятора в отношении такого же сильного алергена ДЦУ. Однако несколько более высокий уровень ГЗТ на целую композицию ЗС-78 (средний балл  $2,0 \pm 0,36$ ) по сравнению с ведущими алергенными компонентами свидетельствует о потенцирующем эффекте эпокисмолы в отношении других, более слабых алергенных компонентов смеси (ДБС, АГМ-9 – 3-й класс алергенной активности). Замена в ЗС-78к компо-

<sup>1</sup> Требования к постановке экспериментальных исследований по изучению алергенных свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций химических алергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: метод. указания № 1.1.11-12-5-2003 / В.В. Шевляков [и др.]; М-во здравоохран. Респ. Беларусь // Сбор. офиц. документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены; под общ. ред. В.П. Филонова, С.М. Соколова. – Минск: ПЧУП «Бизнесофсет», 2004. – Ч. 14: Промышленная токсикология. – С. 133–156.

нента ТЭГ-1 на несколько более слабый аллерген ТЭГ-10 (при том же содержании) сопровождалась снижением аллергенной активности композиции (средний балл  $1,7 \pm 0,36$ ) по сравнению с ЗС-78, но характер иммуномодуляции компонентов сохранился: ведущий аллергенный компонент ТЭГ-10 доминантно угнетал преимущественно клеточный гипериммунный ответ на другой сильный аллерген ДЦУ при одновременном потенцировании сенсибилизирующих эффектов других компонентов.

Л.А. Дуева, В.Г. Чмут [3] при введении животным в больших дозах простой комбинации сильных химических аллергенов хлорида хрома и мочевиноформальдегидной смолы или эпоксидного компаунда (ЭД-20 + ДЭГ-1) в пропорциональных количествах также получили результаты взаимного усиления гипериммунного ответа, более значимого к хрому, то есть эффект потенцирования.

При снижении в СХВ содержания одного из сильных аллергенных компонентов доминирующим в подавлении аллергического эффекта другого становится тот, который превалирует в количественном выражении. Так, в ЗС-483 эпоксистмолы ЭД-5 угнетала гипериммунный ответ на компонент ДЭГ-1 (содержание в 2,5 раза ниже) в основном по ГЗТ, но не ГНТ, с одновременным усилением эффекта более слабых аллергенных компонентов (КЗОТ, ЭС-1), что не привело к существенному снижению аллергического эффекта цельной композиции.

Вместе с тем при низком содержании в композиции одного из сильных или выраженных химических аллергенов, например продукта ПР-4 в ЗС ТЗ (0,3 %) или ПР-3 в ЗС-76 (0,15 %), при наличии в СХВ других, более слабых аллергенных компонентов (3-го класса), но в превалирующих количествах (ПН-М смола в ЗС-ТЗ или политеперены в ЗС-76), наблюдали угнетение гипериммунного ответа преимущественно по ГНТ на ведущий аллергенный компонент ДЦУ-смолы с одновременной высокой активацией аллергического эффекта на ПН-М-смолу и политеперены. Следствием же потенцирующей иммуномодуляции являлись высокие уровни алергизации животных на цельные композиции ЗС-ТЗ и ЗС-76. Аналогично более низкое содержание в смеси ведущего аллергенного компонента ДЦУ (0,5 %) и высокое содержание умеренного аллергена ПН-М смолы (4,0 %) сопровождалось взаимоусиливающейся иммуномодуляцией. Подобный эффект отмечен нами и при изучении ряда сложных пестицидных препаратов. Так, введение в состав пестицида 53–90 выраженного аллергена (2-й класс) тиурама Д (до 14 %) привело к возрастанию сенсибилизирующей активности другого выраженного аллергена тиабендазола (средний балл  $0,8 \pm 0,27$ ,  $p < 0,05$  к контролю) и в целом данной композиции (средний балл  $1,4 \pm 0,28$ ,  $p < 0,01$ ) по сравнению с пестицидом 48–90 (средний балл  $0,9 \pm 0,24$ ,  $p < 0,05$ ), хотя в последнем

содержание тиабендазола было в три раза выше, но средний балл кожной реакции на провокационную пробу у опытных животных был ниже ( $0,6 \pm 0,13$ ,  $p < 0,05$ ).

Несколько другой характер иммуномодуляции в СХВ отмечался при комбинации только одного сильного или выраженного химического аллергена с одним или несколькими химическими веществами умеренной или слабой аллергенной активности. Так, при достаточно высокой концентрации компонента ДЦУ (2,5 %) в ЗС ТЗ-1 и ТЗ-2 выраженность клеточного и гуморального гипериммунного ответа на него была снижена по сравнению с таковой в ЗС-ТЗ и ЗС-мТЗ, но на слабые аллергенные компоненты ОкаДА, стеарокс и оксален регистрировали значительное возрастание аллергического эффекта. А при уменьшении концентрации ДЦУ в 2–4 раза в ЗС-14 и ЗС-1к выраженность иммунного ответа на ведущий аллергенный компонент еще более снижалась, особенно в отношении ГНТ, тогда и на другие компоненты не определяли усиления алергодиагностических реакций. В результате этого уровни выявляемых ГЗТ на цельные композиции указанных ЗС были гораздо ниже, чем на другие ДЦУ-содержащие композиции.

Подобное взаимное ослабление гипериммунного ответа отмечалось при сочетании хлорида хрома с выраженными и умеренными аллергенами, например нафталин-формальдегидной смолой или дивинилстирольным латексом СКС-65, тогда как сочетание первого со слабым аллергеном (меланин-формальдегидной смолой) значительно усиливало иммунный ответ на полимер [3]. Схожие результаты потенцирующей иммуномодуляции сильного аллергена (толуиленидиизоцианат) в отношении одного или двух слабых сенсибилизаторов (диметилциклогексиламин и диметилэтанолламин) при комбинированном ингаляционном воздействии смеси даже на уровнях их  $Lim_{ch}$  получены Е.С. Смирновой, Г.В. Ломоновой [4], С.А. Ашировой и соавт. [5]. Также установлено усиление аллергического эффекта стирола сильным аллергеном формальдегидом или аналогично потенцирование аллергического действия слабого аллергена метилметакрилата сильным аллергеном акрилонитрилом при ингаляции бинарных смесей по сравнению с их изолированным воздействием на уровнях  $Lim_{ch}$  [6, 7].

В то же время между умеренно слабыми химическими аллергенами в СХВ иммуномодулирующие конкурентные взаимоотношения на моделях внутрикожной сенсибилизации в основном не определялись (аддитивное действие), независимо от их количественного содержания и соотношения в смеси, с соответствующей относительно слабой аллергенной активностью последних (например композиции ЗС-1, 4-88, 6, 25, Шл-1, 2).

С другой стороны, следует учитывать влияние на иммуномодулирующие взаимоотношения

эффектов аллергенов в СХВ компонентов, обладающих адъювантным действием и раздражающими свойствами. Действительно, при введении животным ЗС мПЭ и ТЗ-1, не содержащих минеральных масел, отмечалось не только снижение индукции гиперчувствительности на ведущий аллергенный компонент ДЦУ, но и менее выраженное потенцирование эффектов более слабых аллергенных компонентов, что сопровождалось существенным снижением аллергенной активности этих композиций.

Установлена и более высокая аллергенная активность тех СХВ, которые проявляют более выраженное раздражающее действие. Например, в ЗС-2 (средний балл местного кожного действия  $3,3 \pm 0,27$ ) содержание ДЦУ одинаково с ЗС-1к (средний балл местного действия  $1,3 \pm 0,27$ ), но уровни выявляемых реакций ГЗТ и особенно ГНТ на ДЦУ в первом выше в 2–5 раз, причем одновременно отмечалось четкое увеличение аллергических кожных тест-реакций и на другие компоненты (ДБС, АДЭ-3). Соответственно была выше и аллергенная активность ЗС-2 (средний балл тест-реакций  $1,9 \pm 0,27$ ,  $p < 0,01$  к контролю и ко второму опыту), чем ЗС-1к (средний балл  $0,75 \pm 0,27$ ,  $p < 0,05$  к контролю).

Следовательно, аллергенная активность СХВ определяется иммуномодулирующими взаимоотношениями между ними, которые на химические аллергены могут иметь конкурентный (подавляющий), независимый или, гораздо чаще, потенцирующий характер гипериммунного ответа. Причем выраженность и преимущественный тип иммуномодуляции химических веществ зависят в основном от сочетания аллергенов разной силы, их количественного содержания и соотношения, наличия в композиции веществ с неспецифическими свойствами, влияющими на иммунные процессы.

Соответственно характер и механизмы иммуномодуляции, реализующие аллергические реакции в организме при воздействии комбинации химических веществ с разной выраженностью токсического, раздражающего, аллергического действия, будут отличаться от конкуренции смеси полных или искусственных Аг. И если на последние механизм конкурентного подавления в основном специфичен и подобен индукции иммунологической толерантности [1, 8], то на компоненты СХВ иммуномодуляция осуществляется несколькими взаимосвязанными и взаимообусловленными специфическими и неспецифическими механизмами.

В данном случае специфические механизмы потенцирования иммунного ответа весьма схожи со срывом иммунологической толерантности [1, 2, 9, 10]. И вот почему. Во-первых, одновременное введение гаптенов с разными функционально активными группировками обуславливает их конъюгацию с разными аутобелковыми носителями, а поскольку

Т-лимфоциты-хелперы обладают специфическими рецепторами к несущей части Аг, то есть относятся к разным клонам, то и конкуренции между комплексными Аг не будет [2, 10, 11].

Во-вторых, состояние толерантности, а следовательно, конкурентное подавление гипериммунных эффектов, легко снимается при иммунизации перекрестно реагирующими Аг [8]. Так, в опытах обнаружено, что иммунизация организма бычьим сывороточным альбумином (БСА) с присоединенными двумя различными группировками (ацетил и пикрил или арсенилат и сульфанилат) отменяет толерантность к конъюгату БСА с одним из этих гаптенов. Причем чем выше была степень замещения гаптеном, тем эффективнее был данный конъюгат в качестве агента, отменяющего ареактивность к белку-носителю [12]. А при отмене толерантности образуются антитела и сенсibilизированные лимфоциты к новым эпитопам конъюгата и к эпитопам модифицированного белка-носителя и исходного аутобелка, к которому существовала толерантность [2, 11].

Следует учитывать и тот факт, что иммунодоминанты гаптенов специфичны, но значительная часть доминантов лиганда, образованной модифицированным аутоносителем, особенно при одинаковых или близких активных химических группировках гаптенов, обладает относительной специфичностью [2]. Перекрестно реагирующие антигенные детерминанты стимулируют активированные Т-лимфоциты-хелперы ( $CD4^+CD28^+$ ), которые за счет специфических и неспецифических хелперных факторов активируют В-лимфоциты, макрофаги и эффекторные Т-лимфоциты, что сопровождается усилением антительного и/или клеточного гипериммунного ответа на комбинацию гаптенов [2, 13–15]. Поэтому, чем сильнее гаптены будут модифицировать белковую матрицу (то есть обладать высокой сенсibilизирующей способностью) и чем выше их доза, тем более выраженным будет нарушение балансного механизма иммунного регулирования с преобладанием процессов усиления ГНТ, и, наоборот, слабые химические аллергены, к аутобелкам-носителям которых сохранена толерантность, при совместном действии не будут вызывать усиления гипериммунного ответа.

Действительно, в экспериментах с СХВ отмечено, что чем выше в смеси содержание сильных аллергенов, тем более выражен потенцирующий эффект, особенно в отношении усиления ГНТ. При относительно невысоком содержании в комбинации выраженных аллергенов один из них доминирующе подавляет преимущественно ГЗТ, но не ГНТ, на более слабый или содержащийся в меньшем количестве. Одновременно отмечается активация других, менее активных аллергенов, также в основном по ГНТ. Содержание в композиции одного или нескольких даже сильных химических аллергенов, но в низких количествах, не приводит к потенцирующей иммуномо-

дуляции, что подтверждается и данными Л.А. Дуевой и соавт. [16] по изучению комбинированных ветеринарных медикаментозных препаратов.

В то же время высока роль в потенцировании аллергических эффектов СХВ неспецифических факторов. Исследованиями показано, что вещества с раздражающим или адьювантным действием, стимулируя макрофагальную систему с соответствующей активацией кооперации иммунокомпетентных клеток и неспецифической цитокинной регулирующей сети, приводят к возрастанию гуморального и клеточного иммунного ответа на химические аллергены. Следует учитывать и тот факт, что в состав многих химических промышленных композиций (замасливатели, смазочно-охлаждающие жидкости, синтетические моющие средства и др.) входят эмульгирующие и антистатические препараты, в качестве которых в основном используют синтетические ПАВ. Известно, что многие ПАВ не только обладают раздражающими, аллергенными и аутоаллергенными свойствами, но и способствуют проникновению в организм через барьерные оболочки (кожа и слизистая) других химических веществ [17, 18]. К тому же в последнее время доказано, что катионные, неионогенные и в особенности поликатионные ПАВ обладают выраженным дозозависимым активирующим иммуномодулирующим действием за счет активации макрофагов, усиления миграции и кооперации Т- и В-клеток со значимой стимуляцией антителогенеза [1, 19].

Вполне уместно упомянуть участие в процессе потенцирующей иммуномодуляции гаптенов механизма нарушения процессов когнатного распознавания и идиопатического регулирования иммунного ответа вследствие иммунотоксического действия химических веществ на особо чувствительные к нарушению метаболизма иммунокомпетентные клетки, прежде всего на пролиферирующие цитотоксические супрессорные Т-клетки ( $CD3^+CD8^+$ ). А дефицит активированных  $CD8^+CD28^+$  лимфоцитов приводит к срыву толерантности и сопровождается поликлональной активацией В-лимфоцитов и селекцией активированных клонов эффекторных Т-лимфоцитов [1, 20, 21].

Таким образом, в реализации аллергического действия СХВ, содержащей компоненты с разной степенью проявления токсических, раздражающих и аллергенных свойств, задействованы одновременно многие взаимосвязанные механизмы специфической (отмена толерантности к эпитопам конъюгата и модифицированного белка-носителя, формирование перекрестно реагирующих антигенных детерминант и др.) и неспецифической иммуномодуляции (адьювантное, раздражающее и иммунотоксическое действие на иммунокомпетентные клетки), обуславливающие выраженность и преимущественный тип ги-

перергического иммунного ответа на СХВ, следовательно, и возможную форму и характер клиники ПАЗ.

**Выводы.** Результаты анализа выполненных экспериментальных исследований позволяют заключить следующие обобщения:

1. Выраженность аллергенной активности СХВ определяется не только степенью проявления аллергических свойств отдельных компонентов, но и иммуномодулирующими взаимоотношениями между ними, которые могут иметь аддитивный или, чаще, потенцирующий характер на формирование гиперергического иммунного ответа.

2. Характер и преимущественный тип эффектов иммуномодуляции компонентов в СХВ закономерно зависят от сочетания аллергенов разной силы, их содержания и количественного соотношения, наличия в композиции веществ с неспецифическими адьювантными, раздражающими и иммунотоксическими свойствами:

- при сочетании в смеси нескольких сильных химических аллергенов с их высоким содержанием модуляция имеет характер усиления иммунного ответа между ними и на более слабые аллергенные компоненты;

- при комбинации в СХВ сильных и выраженных химических аллергенов более сильный или превалирующий в количественном отношении доминантно подавляет преимущественно ГЗТ другого, с одновременным потенцированием иммунного ответа в основном по ГНТ на другие, более слабые аллергенные компоненты, особенно при их высоком содержании в смеси;

- при низком содержании в композиции даже сильного химического аллергена или при сочетании в смеси только умеренно слабых аллергенных компонентов отмечается аддитивный характер гипериммунного ответа;

- сочетание в композиции химических аллергенов с компонентами, обладающими адьювантными (масла, ПАВ, полиэлектролиты) и/или раздражающими свойствами, сопровождается значительным усилением иммунного ответа преимущественно по гуморальному типу гиперчувствительности.

3. Преимущественно потенцирующий эффект комбинированного действия смеси химических аллергенов обусловлен несколькими взаимосвязанными механизмами специфической и неспецифической иммуномодуляции, что следует учитывать при разработке способов коррекции и снижения аллергенной активности СХВ, их гигиеническом регламентировании, в оценке риска формирования у работающих ПАЗ и их профилактики.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1987. – 416 с.
2. Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. – М.: Медицина, 1978. – 270 с.
3. Дуева Л.А., Чмут В.Г. К вопросу об иммунологической конкуренции химических аллергенов различной природы // Современные проблемы гигиены труда и профпатологии в машиностроении и химической промышленности: тез. докл. респ. конф., 24–26 мая 1983 г. – Харьков, 1983. – С. 103–104.
4. Смирнова Е.С., Ломонова Г.В. Комбинированное действие на организм химических факторов производств полиуретанов // Гигиена и охрана окружающей среды в химической промышленности: сб. науч. тр. – М., 1987. – С. 89–92.
5. Оздоровление условий труда работающих в современных производствах пенополиуретанов / С.А. Аширова, Э.А. Покровская, В.А. Антонощенко, В.Б. Трифонов // Гигиена труда и охрана окружающей среды в химической промышленности: сб. науч. тр. – М., 1987. – С. 19–23.
6. Богданов Р.В., Соболев Ю.А., Эрм Г.И. Аллергенные и иммунотоксические свойства смеси формальдегида и стирола // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр.: в 2 т. / под ред. С.И. Сычика [и др.]. – Минск: Научно-практический центр гигиены, 2016. – Т. 2. – С. 197–200.
7. Василькевич В.М., Эрм Г.И., Соболев Ю.А. Особенности иммунотоксического и аллергенного действия стирола, метилметакрилата и акрилонитрила при их изолированном и комбинированном поступлении в организм // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр.: в 2 т. / под ред. С.И. Сычика [и др.]. – Минск: Научно-практический центр гигиены, 2015. – Т. 2. – С. 75–79.
8. Сискин Г.У. Иммунологическая толерантность // Иммунология: в 3 т. / пер. с англ. под ред. У. Пола. – М.: Мир, 1988. – Т. 2. – С. 362–395.
9. Фонталин Л.Н., Певницкий Л.А. Иммунологическая толерантность. – М.: Медицина, 1978. – 311 с.
10. Phipps R.P., Roper R.L., Stein S.H. Regulation of B-cell tolerance and triggering by macrophages and lymphoid dendritic cell // Immunological Reviews. – 1990. – № 117. – P. 135–158.
11. Schechter J. Antigenic competition between polypeptidic determinants in normal and tolerant rabbits // The Journal of Experimental Medicine. – 1968. – Vol. 127. – P. 237–250.
12. Weigle W.O., Dixon F.J. Immunologic unresponsiveness to protein antigens in mechanisms of hypersensitivity / by ed. J.H. Schaffer, G.A. LoGrippe, M.W. Chase. – Boston: Little, Brown & Company, 1973. – 529 p.
13. Грин М., Шаттен С., Бромберг Д.С. Реакция гиперчувствительности замедленного типа // Иммунология: в 3 т. / пер. с англ. под ред. У. Пола. – М.: Мир, 1989. – Т. 3. – С. 152–169.
14. Herzenberg L.A., Tokuhisa T., Parks D.R. Epitope-specific regulation. III. A bistable, Ig-restricted regulatory mechanism central to immunologic memory // The Journal of Experimental Medicine. – 1981. – Vol. 155. – P. 1741–1780.
15. Weiss S., Dennert G. T cells lines active in the delayed-type hypersensitivity reaction (DTH) // The Journal of Immunology. – 1981. – Vol. 126. – P. 2031–2035.
16. Дуева Л.А., Хилько Т.Ф., Калинина Л.И. К методологии гигиенического нормирования аллергенных смесей постоянного состава (на модели комбинированных ветеринарных препаратов) // Гигиена труда. – 1990. – № 8. – С. 25–27.
17. Nickel penetration through skin. Particle probe analysis / B. Forsling, M. Lindberg, A. Emilson [et al.] // 12<sup>th</sup> Int. Congr. 12 ICXOM. – Krakow, 1990. – Vol. 2. – P. 587–591.
18. Schallreuter K.V., Wood J.M. The allergenicity of complex cation // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1986. – № 1. – P. 221–227.
19. Влияние ПАВ с антистатическими свойствами на некоторые показатели иммунитета / К.У. Касенков, С.Т. Шумбалова, Е.Ж. Мусабаев, Ж.С. Сундетов // Гигиена труда. – 1990. – № 12. – С. 14–16.
20. Basic and clinical immunology / H. Fundenberg, D. Stites, J. Caldwell, J. Wells eds. – Lange Medical Publications, 1980. – 782 p.
21. Enhancement of delayed hypersensitivity reaction with varieties of anticancer drugs. A common biological phenomenon / M. Goto, A. Mitsuoka, M. Sugiyama, M. Kitano // J. Exp. Med. – 1981. – Vol. 154. – P. 204–209.

*Шевляков В.В., Сычик С.И. Особенности комбинированного действия смеси химических аллергенов // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 130–137. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.15*

**PECULIARITIES RELATED TO COMBINED EFFECTS PRODUCED  
BY CHEMICAL ALLERGENS MIXTURE****V.V. Shevlaykov, S.I. Sychyk**

Scientific-Practical Hygiene Center, 8 Akademicheskaya Str., Minsk, 220012, Belarus

*Workers employed at chemical productions run risks of occupational allergic diseases with chemical etiology. These risks should be assessed and relevant prevention activities are to be substantiated; in this respect it is vital to reveal essence, peculiarities, and mechanisms of hyperimmune response when a body is exposed to a mixture of chemicals with various allergenic and toxic properties. We performed a series of experiments to examine allergenic properties of 57 various chemical mixtures and their separate components; the experiments involved modeling of intradermal introduction in standard doses into albino guinea pigs (ears) or into white mice (bases of tails), the substances were mixed with complete Freund's adjuvant. The obtained results allowed to reveal that intensity of allergenic activity shown by chemical mixtures was determined both by intensity of allergenic properties possessed by specific components in a mixture and by additivity of their immunomodulating effects under combined exposure. These effects naturally depend on a combination of various allergens in a mixture, their contents and quantitative ratios, as well as occurrence of substances with non-specific adjuvant and toxic properties in a mixture. And combined allergenic effects produced by a mixture of chemicals that contains strong chemical allergens in high quantities tend to enhance hyperergic immune response (potentiating) to weaker allergenic components. Predominantly potentiating combined allergenic effects produced by a mixture of chemicals on a body occur due to interrelated mechanisms of specific (elimination of tolerance to conjugate epitopes and modified carrier protein, occurrence of cross-reactive antigen determinants etc.) and non-specific immune modulation (adjuvant, irritating, and immune-toxic effects produced by chemical components in a mixture).*

**Key words:** a mixture of chemicals, allergens, allergic disease, hyperimmune response mechanisms, essence of allergic processes occurring in a body as a response to exposure to a mixture of chemicals, specific and non-specific immune mechanisms of combined effects produced by chemical allergens.

**References**

1. Petrov R.V. Immunology. Moscow, Meditsina Publ., 1987, 416 p. (in Russian).
2. Alekseeva O.G., Dueva L.A. Allergiya k promyshlennym khimicheskim soedineniyam [Allergy to industrial chemicals]. Moscow, Meditsina Publ., 1978, 270 p. (in Russian).
3. Dueva L.A., Chmut V.G. K voprosu ob immunologicheskoi konkurentsii khimicheskikh allergenov razlichnoi prirody [On immunologic competition by chemical allergens of various nature]. *Sovremennyye problemy gigieny truda i profpatologii v mashinostroenii i khimicheskoi promyshlennosti: tez. dokl. resp. konf. Khar'kov*, 1983, pp. 103–104 (in Russian).
4. Smirnova Ye.S., Lomonova G.V. Kombinirovannoe deistvie na organizm khimicheskikh faktorov proizvodstv poliuretanov [Combined effects on a body produced by chemicals factors in polyurethane production]. *Gigiena i okhrana okruzhayushchei sredy v khimicheskoi promyshlennosti: sbornik nauchnykh trudov*. Moscow, 1987, pp. 89–92 (in Russian).
5. Ashirova S.A., Pokrovskaya E.A., Antonyuzhenko V.A., Trifonov V.B. Ozdorovlenie uslovii truda rabotayushchikh v sovremennykh proizvodstvakh penopoliuretanov [Creating healthier working conditions for people employed at contemporary foamed polyurethane productions]. *Gigiena truda i okhrana okruzhayushchei sredy v khimicheskoi promyshlennosti: sbornik nauchnykh trudov*. Moscow, 1987, pp. 19–23 (in Russian).
6. Bogdanov R.V., Sobol' Yu.A., Erm G.I. Allergennyye i immunotoksicheskie svoystva smesi formal'degida i stirola [Allergenic and immune-toxic properties of formaldehyde and styrene mixture]. *Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda*. In: S.I. Sychik ed. Minsk, RNMB Publ., 2016, no. 2, pp. 197–200.
7. Vasil'kevich V.M., Erm G.I., Sobol' Yu.A. Osobennosti immunotoksicheskogo i allergennogo deistviya stirola, metilmetakrilata i akrilnitrila pri ikh izolirovannom i kombinirovannom postuplenii v organizm [Peculiarities of immune-toxic and allergenic effects produced by styrene, methilmethacrylate, and acrylonitrile under their separate and combined introduction into a body]. *Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda*. In: S.I. Sychik ed. Minsk, 2015, vol. 2, pp. 75–79.
8. Siskind G.U. Immunologicheskaya tolerantnost' [Immunologic tolerance]. *Immunology*. 2-nd edition; In: U. Pol ed. Moscow, Mir Publ., 1988, pp. 362–395 (in Russian).

© Shevlaykov V.V., Sychyk S.I., 2019

**Vitalii V. Shevlaykov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher at the Industrial Toxicology Laboratory (e-mail: shev-vitaliy@mail.ru; tel.: +375 17 284 13 96, +7 (029) 180-50-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8226-9350>).

**Sergei I. Sychik** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director (e-mail: svkasul@mail.ru; tel.: +375 17 284 03 87, +7 (029) 304-32-11; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

9. Fontalin L.N., Pevnitskii L.A. Immunologicheskaya tolerantnost' [Immunologic tolerance]. Moscow, Meditsina Publ., 1978, 311 p. (in Russian).
10. Phipps R.P., Roper R.L., Stein S.N. Regulation of B cell tolerance and triggering by macrophages and lymphoid dendritic cell. *Immunological Reviews* 1990, no. 117, pp. 135–158.
11. Schechter J. Antigenic competition between polypeptidil determinants in normal and tolerant rabbits. *The Journal of Experimental Medicine*, 1968, vol. 127, pp. 237–250.
12. Weigle W.O., Dixon F.J. Mechanisms of Hypersensitivity. Little-Brown, Boston Publ., 1973, 529 p.
13. Grin M., Shatten S., Bromberg D.S. Hypersensitivity reaction of delayed type. *Immunology*. 3-rd edition; In: U. Pol ed. Moscow, Mir Publ., 1989, pp. 152–169 (in Russian).
14. Herzenberg L.A., Tokuhisa T., Parks D.R. Epitope-specific regulation. III. A bistable, Ig-restricted regulatory mechanisms central to immunologic memory. *The Journal of Experimental Medicine*, 1981, vol. 155, pp. 1741–1780.
15. Weiss S., Dennert G. T cells lines active in the delayed-type hypersensitivity reaction (DTH). *The Journal of Immunology*, 1981, vol. 126, pp. 2031–2035.
16. Dueva L.A., Khil'ko T.F., Kalinina L.I. K metodologii gigienicheskogo normirovaniya allergennykh smesei postoyannogo sostava (na modeli kombinirovannykh veterinarnykh preparatov) [On methodology for fixing hygienic standards for allergenic mixtures with constant structure (applying a model of combined veterinary preparations) ]. *Gigiena truda*, 1990, no. 8, pp. 25–27 (in Russian).
17. Forsling B., Lindberg M., Emilson A. [et al.]. Nickel penetration through skin. Particle probe analyses. *12th International Congress, 12 ICXOM*. Krakow, 1990, vol. 2, pp. 587–591.
18. Schallreuter K.V., Wood J.M. The allergenicity of complex cation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1986, no. 1, pp. 221–227.
19. Kasenkov K.U., Shumbalova S.T., Musabayev Ye.ZH., Sundetov ZH.S. Vliyanie PAV s antistaticheskimi svoistvami na nekotorye pokazateli immuniteta [The influence of surfactants with antistatic properties on certain immunity indices]. *Gigiena truda*, 1990, no. 12, pp. 14–16 (in Russian).
20. Fundenberg H., Stites D., Caldwell J., Wells J. Basic and clinical immunology. Los Altos, LMP, 1980, 782 p.
21. Goto M., Mitsuoka A., Sugiyama M., Kitano M. Enhancement of delayed hypersensitivity reaction with varieties of anti-cancer drugs. A common biological phenomenon. *The Journal of Experimental Medicine*, 1981, vol. 154, pp. 204–209.

Shevlaykov V.V., Sychyk S.I. Peculiarities related to combined effects produced by chemical allergens mixture. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 2, pp. 130–137. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.15.eng

Получена: 10.10.2018

Принята: 14.06.2019

Опубликована: 30.06.2019