



Научная статья

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГАПТЕННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ФЕНОЛУ У ДЕТЕЙ

О.В. Долгих, Д.Г. Дианова

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 6140045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Загрязнение атмосферы фенолом является фактором, формирующим риски для здоровья детского населения, проживающего в зоне влияния выбросов предприятия черной металлургии. В связи с этим проведена оценка уровня специфической гаптенной сенсибилизации у детей, проживающих в условиях избыточной аэрогенной экспозиции фенолом.

Гигиеническую оценку загрязнения атмосферного воздуха осуществляли на территориях детских садов, расположенных в различной удаленности от зоны промышленного предприятия (1 и 5 км – территории наблюдения 1 и 2 соответственно), характеризующегося выбросами фенола и создающего его опасные концентрации, превышающие ПДК_{мр}. Территория сравнения характеризуется отсутствием загрязнения атмосферы промышленными выбросами. Группу наблюдения 1 составили 99 детей (территория наблюдения 1), группу наблюдения 2 – 92 ребенка (территория наблюдения 2) и группу сравнения – 95 детей. У всех обследуемых изучено содержание фенола в крови, уровень IgG специфического к фенолу. Превышения допустимых значений по фенолу в атмосферном воздухе зарегистрированы на территории наблюдения 1 – 1,7 ПДК_{мр}, на территории наблюдения 2 – 1,1 ПДК_{мр}.

Межгрупповое сравнение уровней фенола в крови всех обследуемых детей выявило, что в крови детей группы наблюдения 1 отмечается статистически значимое ($p = 0,031$) повышение в 1,9 раза гидроксибензола относительно группы сравнения. Выработка специфических антител класса G выше верхней границы физиологической нормы обнаружена у 60 и 36 % детей, проживающих и посещающих ДДУ в зонах минимальной и максимальной удаленности от источника выбросов фенола соответственно. Результаты исследования продемонстрировали, что гаптен-ассоциированное повышение уровня IgG специфического к фенолу у детей раннего дошкольного возраста ассоциировано с избыточным уровнем контаминантной нагрузки на биосреды фенолом ($OR = 14,75$; 95 % ДИ = 6,45–33,73; $p < 0,05$).

Ключевые слова: фенол, аэрогенное загрязнение, гаптены, иммуноглобулин G специфический к фенолу, дети дошкольного возраста, контаминантная нагрузка, сенсибилизация, риск развития аллергопатологии.

Стремительная урбанизация и высокие темпы индустриализации способствуют значительному загрязнению окружающей среды [1]. Антропогенные источники вносят значительный вклад в загрязнение атмосферы фенолом и его производными [2, 3]. По оценкам экспертов во многих мегаполисах мира отмечается сверхнормативное загрязнение воздушной среды фенолом¹ [4–7]. Оценка состояния атмосферного воздуха селитебных территорий РФ в целом за период 2015–2020 гг. показала увеличение процента проб с превышением ПДК по содержанию гидроксибензола (фенол) и его производных в 1,45 раза (с 0,86 до 1,25)¹.

Фенол при ингаляционном поступлении в организм выступает в качестве сенсибилизирующего

агента и обладает способностью проявлять проаллергическую активность [8]. Развитие IgG-специфической сенсибилизации к фенолу формирует риск развития бронхиальной астмы, аллергического ринита, астмоидного бронхита, поллиноза, гипертрофических изменений слизистой респираторного тракта. Дети, в отличие от взрослых, более чувствительны к воздействию фенола. В условиях экспозиции фенолом в биосредах детского организма, относительно взрослого человека, идентифицируются более высокие концентрации поллютанта, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями (дыхательная поверхность легких по отношению к массе тела больше, чем у взрослых, узкие дыхательные пути, несовершенная система детоксика-

© Долгих О.В., Дианова Д.Г., 2022

Долгих Олег Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

Дианова Дина Гумаровна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории методов клеточной диагностики отдела иммунобиологических методов диагностики (e-mail: dianovadina@rambler.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0170-1824>).

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021.

ции, возрастные особенности иммунной системы и др.)² [9]. Возраст ребенка от 4 до 6 лет является одним из критических периодов при формировании иммунитета и характеризуется Th-2-смещением цитокинового профиля и максимальной гиперпродукцией антител класса Е в сравнении с другими периодами детства [8, 10]. Кроме того, дети, рост которых относительно взрослого человека намного меньше, подвергаются воздействию более высоких концентраций фенола в связи с тем, что более значительные уровни его паров регистрируются ближе к поверхности Земли².

Очевидно, загрязнение атмосферы гидроксibenзолом обуславливает риск развития сенсibilизации и аллергопатологии у детей дошкольного возраста как наиболее чувствительной группы населения. Характеристика группового, индивидуального профиля специфической IgG-сенсibilизации к фенолу необходима для раннего выявления восприимчивости к химическим веществам техногенного происхождения, что в дальнейшем будет способствовать принятию профилактических мер для снижения уровня заболеваний, ассоциированных с аэрогенным воздействием фенола.

Цель исследования – оценить уровень специфической гаптенной сенсibilизации у детей, проживающих в условиях избыточной аэрогенной экспозиции фенолом.

Материалы и методы. Выполнена гигиеническая оценка атмосферного воздуха на территориях детских садов, расположенных в различной удаленности от предприятия черной металлургии, выбросы которого создают опасные концентрации фенола, превышающие ПДК_{мр} (территория наблюдения 1 располагается в 1 км от предприятия, территория наблюдения 2 – в 5 км). В качестве территории сравнения выбрана территория, условия которой характеризуются отсутствием источников выбросов фенола. Гигиеническая оценка качества воздуха выполнялась согласно РД 52.04.186-89 «Руководство по контролю загрязнения атмосферы»³, использовались две нормативные величины: среднесуточная концентрация (ПДК_{сс}) и максимальная разовая (ПДК_{мр}). Проанализированы данные об объемах и составе выбросов от стационарных и передвижных источников (№ 2–ТП (воздух)).

Диагностические исследования выполнены согласно требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации ВМА (1964, 2013). Для изучения уровня

общей сенсibilизации и специфической сенсibilизации к фенолу выполнено обследование 286 детей младшего дошкольного возраста, проживающих и посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ) на исследуемых территориях. Группа сравнения – 95 детей, проживающих и посещающих ДДУ на «условно чистой» территории. Группа наблюдения 1 – 99 детей и группа наблюдения 2 – 92 ребенка, проживающих и посещающих ДДУ на территории наблюдения 1 и территории наблюдения 2 соответственно. Критерии включения в исследование: возраст детей от 4 до 6 лет, проживание не менее пяти лет на исследуемых территориях. Критерии исключения: участие в другом исследовании, невозможность или нежелание родителей обследуемых детей подписать информационное согласие на участие в исследовании. Все родители (опекуны) подписали информированное согласие на участие в исследовании и использование персональных данных.

Химический анализ крови детей включал количественное определение содержания фенола методом газовой хроматографии в соответствии с МУК 4.1.2102-4.1.2116-06⁴ на капиллярном газовом хроматографе «Кристалл 2000» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия).

Содержание IgG специфического к фенолу выполнено аллергосорбентным методом, IgE общего – методом иммуноферментного анализа на анализаторе 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 критерий Колмогорова – Смирнова. Для проверки нулевых гипотез о равенстве средних значений между двумя независимыми группами с нормальным распределением применялся двухвыборочный критерий Стьюдента. Представленные данные описаны с помощью среднего арифметического значения (M), ошибки среднего арифметического (m) и 95%-ного доверительного интервала для среднего (95 % ДИ). Сравнение выборочных данных с физиологическими уровнями выполнено с использованием одновыборочного критерия Уилкоксона. Для оценки связи исследуемых ответов с воздействием фактора (фенол) рассчитывали отношение шансов (OR) и 95%-ный доверительный интервал

² Medical management guidelines for phenol [Электронный ресурс] // ATSDR. – 2014. – URL: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/MMG/MMGDetails.aspx?mmgid=144&toxid=27> (дата обращения: 01.03.2022).

³ РД 52.04.186-89. Руководство по контролю загрязнения атмосферы [Электронный ресурс]. – М.: Госкомгидромет СССР; Министерство здравоохранения СССР, 1991. – 695 с. – URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293854/4293854583.pdf> (дата обращения: 01.03.2022).

⁴ МУК 4.1.2102-4.1.2116-06. Определение вредных веществ в биологических средах: Сборник методических указаний / утв. и введ. в действие Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 9 августа 2006 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200066799> (дата обращения: 01.03.2022).

для отношения шансов. Для всех выполненных анализов различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На территориях наблюдения уровень загрязнения атмосферного воздуха сформирован выбросами загрязняющих веществ от стационарных источников. Так, валовый выброс фенола (гидроксибензола) (код 1071) составил 97,721626 т/г., максимальный разовый – 3,0533076 г/с.

Содержание фенола в атмосфере исследуемых территорий наблюдения (по усредненным значениям) обнаружено в значениях ниже ПДК_{сс} (до 0,68 ПДК). Установлено, что на территориях в зоне влияния выбросов промышленного предприятия среднее значение превышения ПДК_{сс} фенола в атмосферном воздухе в среднем в 2,4 раза выше, чем на территории, характеризующейся отсутствием загрязнения атмосферы промышленными выбросами. Оценка максимальных разовых концентраций загрязняющих веществ, выбрасываемых предприятием черной металлургии, выявила, что наблюдались превышения допустимых значений по фенолу на территории наблюдения 1 – 1,74 ПДК_{мр}, на территории наблюдения 2 – 1,09 ПДК_{мр}.

Обнаружено, что у детей группы наблюдения 1 в биологических субстратах (кровь) статистически значимо ($p = 0,031$) в 1,9 раза повышено содержание фенола относительно значений, зафиксированных у детей группы сравнения (табл. 1). В образцах крови детей группы наблюдения 1 доля проб с повышенным содержанием фенола в крови относительно значений, полученных у обследуемых группы сравнения, составила 88,9 %. Среднегрупповое содержание фенола в биосредах детей группы наблюдения 2 не имело статистически значимых различий ($p = 0,376$) по отношению к результатам, полученным у обследуемых группы сравнения. У детей, проживающих на территории наблюдения 2, доля проб со значительным превышением концентрации фенола в крови относительно значений,

полученных у детей, проживающих на территории сравнения, составила 75 %.

Установлено, что у всех обследуемых детей концентрация общего иммуноглобулина Е статистически значимо ($p < 0,05$) превышает физиологические значения 0–49,9 МЕ/см³. Сравнительная характеристика показателей, характеризующих специфическую сенсibilизацию к приоритетному фактору, выявила, что у детей, проживающих и посещающих ДДУ вне экспозиции фенола, уровень IgG специфический к фенолу идентифицирован в диапазоне физиологических значений 0–0,13 усл. ед. У обследуемых группы наблюдения 1 статистически значимо ($p = 0,003$) в 4 раза повышена концентрация специфического IgG к фенолу по сравнению с аналогичными показателями у обследуемых групп сравнения. Статистически значимо ($p = 0,014$) в 3,5 раза повышен уровень специфической сенсibilизации IgG к фенолу у детей группы наблюдения 2 относительно результатов, полученных у детей группы сравнения. Обнаружено, что у детей, проживающих и посещающих ДДУ на территориях наблюдения (территории с различной удаленностью от источников влияния промышленных выбросов), продукция IgG специфического к фенолу статистически значимо ($p < 0,05$) в среднем в 1,2 раза превышает верхнюю границу физиологического диапазона.

У детей группы сравнения, групп наблюдения 1 и 2 доля проб со значительным повышением концентрации IgE общего по сравнению с физиологической нормой составила 38,3, 58 и 43,3 % соответственно (табл. 2). У обследуемых группы наблюдения 1 гиперпродукция IgG специфического к фенолу обнаружена в 58 % анализируемых пробах сыворотки крови, кратность превышения по сравнению с результатами, полученными в группе сравнения, составила 6,7 раза. Доля проб с завышенным содержанием иммуноглобулина специфического к фенолу относительно физиологической нормы у детей группы наблюдения 2 составила 36,2 % против 8,7 % случаев в группе сравнения, кратность превышения составила 4,2 раза.

Таблица 1

Химический анализ биосред и профиль сывороточных иммуноглобулинов у детей, экспонированных фенолом

Показатель	Группа сравнения, $n = 95$	Группа наблюдения 1, $n = 99$	Группа наблюдения 2, $n = 92$	p^1	p^2
Фенол в крови, мг/дм ³					
$M(m)$	0,0379 (0,0083)	0,0732 (0,014)	0,0563 (0,019)	$t = 2,17$	$t = 0,89$
95 % ДИ	0,02–0,05	0,07–0,08	0,05–0,06	$p = 0,031$	$p = 0,376$
Профиль сывороточных иммуноглобулинов					
IgE общий, МЕ/см ³					
$M(m)$	75,37 (17,00) *	144,84 (33,10) *	87,76 (25,00) *	$t = 1,87$	$t = 0,41$
95 % ДИ	71,84–78,90	136,42–153,26	82,52–93,00	$p = 0,634$	$p = 0,682$
IgG специфический к фенолу, усл. ед.					
$M(m)$	0,04 (0,005)	0,16 (0,04) *	0,14 (0,04) *	$t = 2,98$	$t = 2,48$
95 % ДИ	0,03–0,05	0,15–0,17	0,13–0,15	$p = 0,003$	$p = 0,014$

Примечание: p^1 – достоверность различий показателей между группой сравнения и группой наблюдения № 1 согласно t -критерию Стьюдента; p^2 – достоверность различий показателей между группой сравнения и группой наблюдения № 2 согласно t -критерию Стьюдента; * – статистически значимые различия с физиологической нормой согласно одновыборочному критерию Уилкоксона, различия считаются статистически значимыми при $p < 0,05$.

Частота отклонений от физиологической нормы показателей аллергической настроенности у детей с различным уровнем контаминации биосред фенолом

Показатель	Физиологическая норма	Группа сравнения, n = 95		Группа наблюдения 1, n = 99		Группа наблюдения 2, n = 92	
		Доля проб с отклонением от физиологической нормы, %					
		выше	ниже	выше	ниже	выше	ниже
IgE общий	0–49,9	38,3	0	58	0	43,3	0
IgG специфический к фенолу	0–0,13	8,7	0	58	0	36,2	0

Анализ отношения шансов демонстрирует связь контаминантной нагрузки с повышением специфической сенсибилизации к фенолу у детей группы наблюдения 2 ($OR = 6,08$; 95 % ДИ = 2,62–14,09; $p < 0,05$). Установлено, что с увеличением гаптенной (фенол) нагрузки повышается риск избыточной продукции общего иммуноглобулина Е и иммуноглобулина G специфического к фенолу у обследуемых, проживающих на территории наблюдения 1 ($OR = 2,22$; 95 % ДИ = 1,25–3,95; $p < 0,05$ и $OR = 14,75$; 95 % ДИ = 6,45–33,73; $p < 0,05$ соответственно).

В научных исследованиях последнего десятилетия показано негативное влияние фенола на иммунную систему, ассоциированное с формированием аллергических реакций [9–11]. Полагают, иммуномодулирующий эффект фенола опосредован его тропностью к рецепторами эстрогена (ER), рецепторам, активирующим пролиферацию пероксисом (PPAR), арилуглеводородным рецепторам (AhR), способностью вызывать Th2-смещение цитокинового профиля [8, 12–15].

Эстрогеновые рецепторы, в значительном количестве экспонируемые на многих иммунокомпетентных клетках, выполняют важнейшую роль в регуляции пролиферативной и функциональной активности иммунцитов, поддерживают баланс Th1- и Th2-цитокинов. Активация рецепторов к эстрогену индуцирует дегрануляцию тучных клеток посредством изменения внутриклеточного гомеостаза кальция. Дополнительно эстрогеноподобные химические вещества вызывают быстрое дозозависимое высвобождение β -гексозаминидазы из тучных клеток, тем самым усиливая IgE-опосредованное высвобождение гистамина из тучных клеток [15]. PPAR относится к основным регуляторам энергетического баланса в клетке и активности транскрипционного фактора NF- κ B, а также является важнейшим участником регуляции процессов воспаления и фиброза [16]. В ряде экспериментальных и клинических исследований установлена способность фенола и его метаболитов (гидрохинон) вызывать гиперпродукцию интерлейкина 4 и повышение уровня иммуноглобулина Е [10, 12, 13]. В экспериментальных моделях астмы Th2-зависимая девиация иммунного ответа способствовала значительной генерации активных форм

кислорода, что обуславливало усиление степени тяжести воспалительного процесса [16]. Доказано значение AhR в осуществлении протективного ответа организма на воздействие ксенобиотиков. Арилуглеводородный рецептор играет защитную роль при развитии аутоиммунной патологии, онкологического процесса и аллергии. Фермент индолеамин-пиррол-2,3-диоксигеназ (IDO) катализирует расщепление незаменимой аминокислоты триптофана (TRP) до N-формил-кинуренина и обладает протективным эффектом при развитии бронхиальной астмы. В системе *in vivo* (в моделях у животных) показано, что AhR и NF- κ B участвуют в регуляции экспрессии IDO [17]. Установлено, значение арилуглеводородного рецептора в продукции иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM, IgE) и процессе переключения их различных классов (IgG–IgE), а также изотипов IgG в плазматической клетке⁵.

Интенсивное загрязнение воздушного бассейна промышленными выбросами (гидроксибензол (фенол) и его производные) приводит к ухудшению здоровья населения [18–20]. Дети, проживающие в зонах влияния выбросов промышленных предприятий, относятся к наиболее чувствительной группе риска, испытывая значительную нагрузку внешних неблагоприятных факторов. Установлено, что сверхнормативное загрязнение атмосферного воздуха фенолом вызывает выраженную сенсибилизацию организма. Между тем следует помнить о существующей опасности сенсибилизации малыми дозами иммуноотропного химического вещества. Также фенол является веществом с высоким алергизирующим потенциалом² [8]. Ряд аллергических заболеваний имеет IgE-зависимый и IgG4-зависимый сценарии развития, предопределяя повышение уровня специфических антител в сыворотке крови. Однако идентификация IgE общего и специфических антител класса IgG в диапазоне физиологических значений не является свидетельством отсутствия сенсибилизации и / или аллергической реакции, так как не исключено связывание иммуноглобулина G тканями или локальная продукция IgG. Результаты настоящего исследования согласуются с ранее полученными данными о негативном аэрогенном воздействии фенола на иммунную систему, которое характеризуется развитием

⁵ Kashgari B.F. Determining the role of the AhR in immunoglobulin expression and class switch recombination: diss. thesis for MS [Электронный ресурс] // Wright State University. – 2015. – 85 p. – URL: https://corescholar.libraries.wright.edu/etd_all/1591 (дата обращения: 18.12.2021).

сенсибилизации, ассоциированной с уровнем экспозиции иммуноотропного химического вещества² [10].

Таким образом, на территориях, где приоритетным фактором антропогенного загрязнения воздушного бассейна является фенол, у детского населения формируется риск развития специфической сенсибилизации, что запускает формирование и манифестацию аллергических заболеваний, ассоциированных с ингаляционным поступлением иммуноотропного химического вещества, в критические периоды детского возраста. На территории в минимальной удаленности от зоны с высоким уровнем концентрации промышленного производства (территория наблюдения 1) отмечалось превышение допустимых значений по фенолу в атмосферном воздухе до 1,7 ПДК_{мр}, а на территории, расположенной в максимальной удаленности возможного влияния промышленных выбросов (территория наблюдения 2), – 1,1 ПДК_{мр}. В крови детей, проживающих вблизи источника промышленных выбросов (группа наблюдения 1), обнаружено статистически значимое ($p = 0,031$) повышение в 1,9 раза среднего содержания фенола в крови по сравнению со значениями, установленными у детей, проживающих вне зоны влияния выбросов фенола (группа сравнения). Межгрупповое сравнение уровней фенола в крови детей группы наблюдения 2 (дети, проживающие в значительной удаленности от зоны промышленного предприятия) и группы сравнения не выявило статистически значимых различий. Установлено статистически значимое ($p = 0,003–0,014$) повышение в 4,0 и 3,5 раза уровня специфических антител IgG к фенолу у детей, проживающих в минимальной и максимальной удаленности от промышленного источника поступления фенола в атмосферу, соответственно. Гиперпродукция специфического имму-

ноглобулина G к фенолу обнаружена у 60 % детей группы наблюдения 1 и у 36 % обследованных группы наблюдения 2. Результаты математического моделирования подтверждают иммунологически опосредованное повышение чувствительности организма к хроническому воздействию фенола ($OR = 6,08–14,75$; $p < 0,05$). Представленные результаты исследования указывают о влиянии уровня аэрогенной экспозиции фенолом на степень контаминации биосред данным химическим веществом, тем самым обуславливая частоту развития и степень тяжести развития сенсибилизации и аутоиммунитета.

Ингаляционная гаптенная химическая нагрузка (фенолом) на организм детей в возрасте 4–6 лет способствует развитию специфической сенсибилизации к иммуноотропному веществу антропогенного происхождения и формирует риск развития аллергических заболеваний. Сравнительная характеристика группового и индивидуального профилей специфических антител класса IgG к фенолу, представленная в данном исследовании, подтверждает, что степень сенсибилизации в условиях хронической аэрогенной экспозиции фенолом ассоциирована с уровнем экспозиции гаптена (фенола) ниже предельно допустимой концентрации. Показано, что гаптенассоциированный уровень IgG специфического к фенолу у детей раннего дошкольного возраста, проживающих в зоне его низкоуровневой аэрогенной экспозиции, является критерием ранних проявлений сенсибилизации и формирования аллергопатологии ($OR = 14,75$; 95 % ДИ = 6,45–33,73; $p < 0,05$).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Маснавиева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудаева И.В. Риск развития сенсибилизации к экополлютантам у подростков с наследственным химическим грузом // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 123–131. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.12
2. Rubio M.A., Bustamante P., Vásquez Y.P. Atmospheric phenolic derivatives as tracers in an urban area // J. Chil. Chem. Soc. – 2019. – Vol. 64, № 2. – P. 4407–4411. DOI: 10.4067/S0717-97072019000204407
3. Lee H., Jun Z., Zahra Z. Phytoremediation: the sustainable strategy for improving indoor and outdoor air quality // Environments. – 2021. – Vol. 8, № 11. – P. 118. DOI: 10.3390/environments8110118
4. Delhomme O., Morville S., Millet M. Seasonal and diurnal variations of atmospheric concentrations of phenols and nitrophenols measured in the Strasbourg area, France // Atmos. Pollut. Res. – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 16–22. DOI: 10.5094/APR.2010.003
5. Kynadi A.S., Suchithra T.V. Bacterial degradation of phenol to control environmental pollution // Microbial biotechnology. Volume 1. Applications in Agriculture and Environment / ed. by J. Patra, C. Vishnu Prasad, G. Das. – Singapore: Springer, 2017. – Chapter 11. – P. 245–263. DOI: 10.1007/978-981-10-6847-8_11
6. Molina L.T. Introductory lecture: air quality in megacities // Faraday Discuss. – 2021. – Vol. 226. – P. 9–52. DOI: 10.1039/D0FD00123F
7. Vasiljevic T., Harner T. Bisphenol A and its analogues in outdoor and indoor air: Properties, sources and global levels // Sci. Total Environ. – 2021. – № 789. – P. 148013. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.148013
8. *In utero* exposure to select phenols and phthalates and respiratory health in five-year-old boys: a prospective study / C. Vernet, I. Pin, L. Giorgis-Allemand, C. Philippat, M. Benmerad, J. Quantin, A.M. Calafat, X. Ye [et al.]. // Environ. Health Perspect. – 2017. – Vol. 125, № 9. – P. 097006. DOI: 10.1289/EHP1015
9. Зайцева Н.В., Дианова Д.Г., Долгих О.В. Адаптационные возможности иммунной системы в условиях хронического воздействия фенола // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2013. – Т. 15, № 3 (6). – С. 1779–1782.
10. Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности специфической сенсибилизации к гаптенам и иммунный статус у обучающихся различных возрастных групп // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 209–216. DOI: 10.46235/1028-7221-266-FOH
11. Nowak K., Jabłońska E., Ratajczak-Wrona W. Immunomodulatory effects of synthetic endocrine disrupting chemicals on the development and functions of human immune cells // Environ. Int. – 2019. – Vol. 125. – P. 350–364. DOI: 10.1016/j.envint.2019.01.078

12. Effects of benzo[a]pyrene, 2-bromopropane, phenol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on proinflammatory cytokines gene expression by mice spleen cells / H.J. Kim, B.N. Kang, S.W. Cho, H.Y. Son, K.S. Jeong, S.J. Park, S.H. Kim, S.R. Kim [et al.] // *J. Vet. Sci.* – 2002. – Vol. 3, № 4. – P. 247–254. DOI: 10.4142/jvs.2002.3.4.247
13. Enguita F.J., Leitão A.L. Hydroquinone: environmental pollution, toxicity, and microbial answers // *Biomed Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 542168. DOI: 10.1155/2013/542168
14. Predicting estrogen receptor activation by a group of substituted phenols: An integrated approach to testing and assessment case study / F. Webster, M. Gagné, G. Patlewicz, P. Pradeep, N. Trefiak, R.S. Judson, T.S. Barton-Maclaren // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 106. – P. 278–291. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.05.017
15. Estrogen and estrogen receptor signaling promotes allergic immune responses: Effects on immune cells, cytokines, and inflammatory factors involved in allergy / Z. Fan, H. Che, S. Yang, C. Chen // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. – 2019. – Vol. 47, № 5. – P. 506–512. DOI: 10.1016/j.aller.2019.03.001
16. The importance of metabolism for immune homeostasis in allergic diseases / J. Rodriguez-Coira, A. Villaseñor, E. Izquierdo, M. Huang, T.C. Barker-Tejeda, U. Radzikowska, M. Sokolowska, D. Barber // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 692004. DOI: 10.3389/fimmu.2021.692004
17. The mannose receptor negatively modulates the Toll-like receptor 4–aryl hydrocarbon receptor–indoleamine 2,3-dioxygenase axis in dendritic cells affecting T helper cell polarization / F. Salazar, L. Hall, O.H. Negm, D. Awuah, P.J. Tighe, F. Shakib, A.M. Ghaemmaghami // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, № 6. – P. 1841–1851.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.033
18. Autopsy report for chemical burns cresol solution / Y. Emoto, K. Yoshizawa, N. Shikata, A. Tsubura, Y. Nagasaki // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2016. – Vol. 68, № 1. – P. 99–102. DOI: 10.1016/j.etp.2015.09.005
19. EPA/635/R-02/006. Toxicological review of phenol (Cas No. 108-95-2) // U.S. Environmental Protection Agency. – Washington D.C., 2002. – 213 p.
20. Michalowicz J., Duda W. Phenols – Sources and Toxicity // *Polish J. Of Environ. Stud.* – 2007. – Vol. 16, № 3. – P. 347–362.

Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности формирования специфической гаптенной сенсибилизации к фенолу у детей // *Анализ риска здоровью.* – 2022. – № 1. – С. 133–139. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.14

UDC 612.017.3

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.14.eng



Research article

PECULIARITIES DETECTED IN FORMATION OF SPECIFIC HAPTEN SENSITIZATION TO PHENOL IN CHILDREN

O.V. Dolgikh, D.G. Dianova

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 6140045, Russian Federation

Phenol contamination in ambient air is a factor which creates health risks for children living in a zone influenced by emissions from a ferrous metallurgy enterprise. Our research goal was to assess specific hapten sensitization in children living under excessive aerogenic exposure to phenol.

We performed hygienic assessment of ambient air pollution on territories of pre-school children facilities located at various distances from a zone influenced by the examined enterprise (1 km and 5 km were the test territories No. 1 and 2 accordingly) which emitted phenol thus creating elevated concentrations of the chemical in ambient air being higher than single maximum MPC. Ambient air on a selected reference territory was not polluted with any industrial emissions. The test group No. 1 was made of 99 children (the test territory No. 1); the test group No. 2, 92 children (the test territory No. 2); and the reference group, 95 children (the reference territory). We analyzed phenol contents and levels of IgG specific to phenol in blood of all the examined children. Phenol concentrations in ambient air were higher than its permissible levels on the test territory No. 1, 1.7 single maximum MPC, and the test territory No. 2, 1.1 single maximum MPC.

© Dolgikh O.V., Dianova D.G., 2022

Oleg V. Dolgikh – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department for Immune-Biological Diagnostic Procedures (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

Dina G. Dianova – Doctor of Medical Sciences, Senior researcher at the Laboratory for Cellular Diagnostics of the Department for Immune-Biological Diagnostic Procedures (e-mail: dianovadina@rambler.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0170-1824>).

We comparatively assessed phenol contents in blood of children from all three groups. The assessment revealed that children from the test group No. 1 had a hydroxybenzene concentration in their blood which was statistically significantly ($p = 0.031$) by 1.9 times higher than in blood of children from the reference group. Production of specific G class antibodies was higher than the upper limit of the physiological standard in 60 % and 36 % children living and attending a preschool children facility in zones located accordingly at the minimal and maximum distance an emission source. The research results indicate that a hapten-associated increase in the level of IgG specific to phenol in preschool children is associated with excessive phenol contamination creating a substantial burden on biological media (OR = 14.75; 95 % CI = 6.45–33.73; $p < 0.05$).

Key words: phenol, aerogenic pollution, haptens, immunoglobulin G specific to phenol, preschool children, contaminant burden, sensitization, risk of developing allergic pathology.

References

- Masnavieva L.B., Efimova N.V., Kudaeva I.V. Risk of sensitization to ecopollutants in teenagers with inherited chemical burden. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 2, pp. 123–131. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.12.eng
- Rubio M.A., Bustamante P., Vásquez Y.P. Atmospheric phenolic derivatives as tracers in an urban area. *J. Chil. Chem. Soc.*, 2019, vol. 64, no. 2, pp. 4407–4411. DOI: 10.4067/S0717-97072019000204407
- Lee H., Jun Z., Zahra Z. Phytoremediation: the sustainable strategy for improving indoor and outdoor air quality. *Environments*, 2021, vol. 8, no. 11, pp. 118. DOI: 10.3390/environments8110118
- Delhomme O., Morville S., Millet M. Seasonal and diurnal variations of atmospheric concentrations of phenols and nitrophenols measured in the Strasbourg area, France. *Atmos. Pollut. Res.*, 2010, vol. 1, no. 1, pp. 16–22. DOI: 10.5094/APR.2010.003
- Kynadi A.S., Suchithra T.V. Bacterial degradation of phenol to control environmental pollution. In: J. Patra, C. Vishnuprasad, G. Das eds. *Microbial biotechnology. Volume 1. Applications in Agriculture and Environment*. Singapore, Springer, 2017. Chapter 11, pp. 245–263. DOI: 10.1007/978-981-10-6847-8_11
- Molina L.T. Introductory lecture: air quality in megacities. *Faraday Discuss.*, 2021, vol. 226, pp. 9–52. DOI: 10.1039/D0FD00123F
- Vasiljevic T., Harner T. Bisphenol A and its analogues in outdoor and indoor air: Properties, sources and global levels. *Sci. Total Environ.*, 2021, no. 789, pp. 148013. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.148013
- Vernet C., Pin I., Giorgis-Allemand L., Philippat C., Benmerad M., Quentin J., Calafat A.M., Ye X. [et al.]. In utero exposure to select phenols and phthalates and respiratory health in five-year-old boys: a prospective study. *Environ. Health Perspect.*, 2017, vol. 125, no. 9, pp. 097006. DOI: 10.1289/EHP1015
- Zaitseva N.V., Dianova D.G., Dolgikh O.V. Adaptatsionnye vozmozhnosti immunoj sistemy v usloviyakh khronicheskogo vozdeystviya fenola [Adaptive capabilities of the immune system under chronic exposure to phenol]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossijskoi akademii nauk*, 2013, vol. 15, no. 3 (6), pp. 1779–1782 (in Russian).
- Dolgikh O.V., Dianova D.G. Features of hapten specific sensitization and immune status in different student age groups. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*, 2020, vol. 23, no. 2, pp. 209–216. DOI: 10.46235/1028-7221-266-FOH (in Russian).
- Nowak K., Jabłońska E., Ratajczak-Wrona W. Immunomodulatory effects of synthetic endocrine disrupting chemicals on the development and functions of human immune cells. *Environ. Int.*, 2019, vol. 125, pp. 350–364. DOI: 10.1016/j.envint.2019.01.078
- Kim H.J., Kang B.N., Cho S.W., Son H.Y., Jeong, K.S., Park S.J., Kim S.H., Kim S.R. [et al.]. Effects of benzo[a]pyrene, 2-bromopropane, phenol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on proinflammatory cytokines gene expression by mice spleen cells. *J. Vet. Sci.*, 2002, vol. 3, no. 4, pp. 247–254. DOI: 10.4142/jvs.2002.3.4.247
- Enguita F.J., Leitão A.L. Hydroquinone: environmental pollution, toxicity, and microbial answers. *Biomed Res. Int.*, 2013, vol. 2013, pp. 542168. DOI: 10.1155/2013/542168
- Webster F., Gagné M., Patlewicz G., Pradeep P., Trefiak N., Judson R.S., Barton-Maclaren T.S. Predicting estrogen receptor activation by a group of substituted phenols: An integrated approach to testing and assessment case study. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2019, vol. 106, pp. 278–291. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.05.017
- Fan Z., Che H., Yang S., Chen C. Estrogen and estrogen receptor signaling promotes allergic immune responses: Effects on immune cells, cytokines, and inflammatory factors involved in allergy. *Allergol. Immunopathol.*, 2019, vol. 47, no. 5, pp. 506–512. DOI: 10.1016/j.aller.2019.03.001
- Rodriguez-Coira J., Villaseñor A., Izquierdo E., Huang M., Barker-Tejeda T.C., Radzikowska U., Sokolowska M., Barber D. The importance of metabolism for immune homeostasis in allergic diseases. *Front. Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 692004. DOI: 10.3389/fimmu.2021.692004
- Salazar F., Hall L., Negm O.H., Awuah D., Tighe P.J., Shakib F., Ghaemmaghami A.M. The mannose receptor negatively modulates the Toll-like receptor 4–aryl hydrocarbon receptor–indoleamine 2,3-dioxygenase axis in dendritic cells affecting T helper cell polarization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, vol. 137, no. 6, pp. 1841–1851.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.033
- Emoto Y., Yoshizawa K., Shikata N., Tsubura A., Nagasaki Y. Autopsy report for chemical burns cresol solution. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2016, vol. 68, no. 1, pp. 99–102. DOI: 10.1016/j.etp.2015.09.005
- EPA/635/R-02/006. Toxicological review of phenol (Cas No. 108-95-2). *U.S. EPA*. Washington D.C., 2002, 213 p.
- Michalowicz J., Duda W. Phenols – Sources and Toxicity. *Polish J. Of Environ. Stud.*, 2007, vol. 16, no. 3, pp. 347–362.

Dolgikh O.V., Dianova D.G. Peculiarities detected in formation of specific hapten sensitization to phenol in children. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 133–139. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.14.eng

Получена: 10.01.2022

Одобрена: 22.02.2022

Принята к публикации: 21.03.2022