



Научная статья

## АЭРОГЕННАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ НИКЕЛЕМ И ФЕНОЛОМ И ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА, ОПОСРЕДОВАННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ КЛАССА E И G

Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, Д.Г. Дианова

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

*Загрязнение воздушной среды техногенными гаптенами, отличающимися аллергенным потенциалом, способствует формированию атопической реакции, создает предпосылки развития в дальнейшем аллергопатологии у экспонированного населения.*

*Выполнена оценка формирования IgE-опосредованного и IgG-опосредованного специфического иммунного ответа на поступление в организм ингаляционным путем низкомолекулярных химических соединений (на примере никеля и фенола).*

*Группы наблюдения – дети (n = 99) и взрослые (n = 57), проживающие в селитебной зоне аэрогенного влияния никеля и фенола, где создаются концентрации, не превышающие ПДК (до 0,7 ПДК). Группы сравнения – дети (n = 95) и взрослые (n = 53), проживающие на условно чистой территории.*

*В группах наблюдения диапазон среднесуточных доз аэрогенной экспозиции никеля и фенола составил для детей  $0,7 \cdot 10^{-6}$ – $9,3 \cdot 10^{-6}$ , для взрослых –  $3,5 \cdot 10^{-6}$ – $5,0 \cdot 10^{-5}$  мг/ (кг·день) (дозы, формируемые выбросами предприятия цветной металлургии), что превышает аналогичные значения, выявленные в группах сравнения, в 1,5–3,0 раза. Экспонированные группы отличались более чем двукратным увеличением содержания специфических IgE к никелю, а также практически трехкратным повышением уровня специфических IgG-антител к фенолу у детей относительно результатов групп сравнения ( $p < 0,05$ ). Использование моделей логистической регрессии позволило установить значимую вероятностную причинно-следственную связь между повышением в крови детей никеля и специфических IgE-антител к никелю ( $R^2 = 0,87$ ;  $F = 468,58$ ;  $p < 0,05$ ). Проведенная оценка отношения шансов позволила верифицировать связь содержания никеля в крови с повышением уровня IgE специфического к никелю у детей ( $OR = 8,96$ ; 95 % ДИ = 2,00–40,15) и у взрослых группы наблюдения ( $OR = 3,12$ ; 95 % ДИ = 1,10–9,40).*

*Результаты исследования позволили установить, что проживание в условиях низкоуровневой аэрогенной экспозиции детей и взрослых никелем и фенолом формирует гиперчувствительность к техногенным гаптенам, отличающуюся повышенной IgE-опосредованной реакцией на никель и IgG-опосредованной реакцией на фенол. Гиперпродукция специфического иммуноглобулина E к никелю, а также специфических IgG-антител к фенолу у детей и взрослых отражает величину аэрогенной экспозиции никелем и фенолом, является отличительной особенностью гиперактивности иммунного ответа у детей, формируемой на территории наблюдения.*

**Ключевые слова:** никель, фенол, аэрогенная экспозиция, специфический IgG, специфический IgE, реагены, чувствительность к гаптенам, атопическая реакция.

Наблюдаемые в последние 20 лет высокий уровень урбанизации, существенные темпы индустриализации и глобальный рост населения, в значительной степени обуславливающие антропогенное загрязнение окружающей среды, повышают риск развития аллергопатологии [1]. По данным Всемирной организации по аллергии (WAO), аллергические заболевания диагностированы у 30–40 % населения мира. По статистическим наблюдениям аллергией страдают в большей мере дети и лица молодого возраста [2].

Гиперчувствительность к химическим веществам техногенного происхождения при их ингаляционном поступлении в организм является достаточно распространенным нарушением в работе иммунной системы. Так, показано гаптен-ассоциированное повышение концентрации антител класса G к фенолсодержащим аддуктам у детей дошкольного возраста и обучающихся различных классов, ассоциированное с избыточным содержанием фенола в крови [3, 4]. В условиях аэрогенной экспозиции

© Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г., 2023

**Зайцева Нина Владимировна** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**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 отдела иммунобиологических методов диагностики (e-mail: dianovadina@rambler.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0170-1824>).

фенолом и формальдегидом обнаруживаются только специфические IgE к формальдегиду [5]. Однако выявлена прямая зависимость между повышением концентрации бисфенола С (BPS) в организме и специфическим IgE к BPS у женщин с бронхиальной астмой [6]. По сравнению с мужчинами, женщины и дети в большей степени подвержены воздействию фенола и его производных [7]. Показана способность фенола вызывать девиацию иммунного ответа в сторону Th2, установлена тропность к арилуговодородным и эстрогеновым рецепторам [3]. Ряд авторов диагностировали нарушения со стороны респираторного тракта (одышка, хрипы) у детей дошкольного возраста, обусловленные экспозицией фенола, однако связи с возникновением бронхиальной астмы не выявили [8]. В то же время другие исследователи обнаружили зависимость между развитием бронхиальной астмы и фенолом, поступающим ингаляционным путем, у взрослых пациентов [9]. Отмечено, что системное воздействие фенола детерминирует нарушение репродуктивной функции [10], развитие метаболического синдрома [11]. Фенол с высокой степенью вероятности способен откладываться в жировой ткани, которая запускает процесс воспаления через гиперпродукцию цитокинов, в итоге совокупность данных эффектов увеличивает риск развития аллергии. Показано, что частота высокопозитивного IgE-ответа на аэроаллергены в 3 раза выше у пациентов с ожирением [6]. Независимо от способа поступления, максимальные значения многих фенольных соединений обнаруживаются в моче, более низкие концентрации – в сыворотке крови, грудном молоке, что объясняется максимальным выведением фенолов через почки [6]. Фенол имеет относительно короткий период полувыведения. Однако устойчивое воздействие в определенной степени предполагает относительно одинаковое содержание фенолсодержащих соединений в биосредах в течение длительного времени, что допускает однократную оценку уровня фенола в организме [6]. Переходные металлы – железо (Fe), цинк (Zn), медь (Cu), кобальт (Co), марганец (Mn) и никель (Ni) – относятся к жизненно необходимым микроэлементам и входят в состав многих ферментов, участвующих в фундаментальных биологических процессах. Показано влияние никеля на показатели врожденного и адаптивного иммунитета при формировании ответа на пищевой аллерген, аэроаллерген [12]. Доказана способность никеля изменять метаболизм других металлов [13]. Также никель является адъювантом для других металлов [13]. Проникновение никеля через дыхательные пути вызывает фиброз легких, рак трахеи, гортани и легких, воспалительные неинфекционные заболевания органов бронхолегочной системы, сердечно-сосудистую патологию, поражения почек, дисфункцию иммунной системы, обуславливает его отложение в головном и спинном мозге, легочной ткани и сердечной мышце [12–14]. Ряд исследователей утверждают,

что ингаляционное поступление никеля служит причиной развития астмы и риноконъюнктивита, вместе с тем другими авторами не установлено такой связи. Однако отмечено, что распространенность бронхиальной астмы коррелировала с возрастом и увеличивалась во время полового созревания [14]. В период ранней взрослости (20–40 лет) распространенность никель-ассоциированной сенсibilизации является максимальной, а затем отмечается снижение данного показателя. Установленная тенденция объясняется снижением гиперреактивности иммунной системы с возрастом. Аллергия на никель чаще встречается у женщин, чем у мужчин (15,7–22,9 и 4,3–6,65 % соответственно) [13]. Никель обладает высоким аллергенным потенциалом, в ряде случаев выступает в качестве иммуноотоксического и канцерогенного агента [13]. Аллергический контактный дерматит на никель развивается у 10–20 % населения [15]. Повышение в биосредах (сыворотка крови, бронхиальный секрет) концентрации IL-6, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , IL-2 отмечено в условиях контаминации никелем [16]. Проникновение никеля в организм через кожу или дыхательную систему вызывает развитие аллергической реакции I типа и IV типа, опосредованной реакинами и аллерген-специфическими Т-лимфоцитами [17]. Однако механизмы возникновения аллергической реакции очень сложны, и точные механизмы аллергии на никель остаются до конца не выясненными [14]. Ряд авторов утверждают, что только никель и хром из переходных металлов являются аллергенами [18–20]. Никель и марганец могут входить в состав взвешенных частиц, последние имеют пористую поверхность и электростатические свойства, вследствие чего происходит их взаимодействие с аэроаллергенами и развитие специфической иммунной реакции [16, 21–23]. В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* установлено, что марганец и никель повышают экспрессию HLA-молекулы II класса, CD86-антигена, CD23-антигена и продукцию Th2-цитокинов, обуславливающих интенсификацию процесса сенсibilизации и аллергического воспаления [24, 25].

Таким образом, распространенность аллергических заболеваний и зависимость их динамики от интенсивности антропогенного воздействия на окружающую среду, наблюдаемые в последние десятилетия, подтверждают необходимость поиска и применения усовершенствованных диагностических методологических подходов для своевременной идентификации степени чувствительности к загрязнителям окружающей среды у различных возрастных групп населения. Разработанные подходы в последующем обеспечат эффективность лечебно-профилактических мероприятий и снизят риск развития аллергической реакции на антропогенные факторы, в том числе и на техногенные химические факторы.

**Цель исследования** – выполнить оценку формирования IgE-опосредованного и IgG-опосредованного специфического иммунного ответа на по-

ступление в организм ингаляционным путем низкомолекулярных химических соединений (на примере никеля и фенола).

**Материалы и методы.** Медико-биологические исследования выполнены согласно требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации ВМА (1964, 2013), при наличии индивидуального письменного информированного согласия на обследование и обработку персональных данных. Всего, включая группы сравнения, обследовано 304 взрослых (30–45 лет) и детей (от 3 до 7 лет), проживающих на различных по антропогенной нагрузке территориях Восточной Сибири. Критерии включения в исследование: проживание не менее пяти лет на исследуемых территориях, отсутствие острых инфекционных заболеваний не менее чем за две недели до начала исследования. Критерий исключения: участие в другом исследовании. Группы наблюдения – дети ( $n = 99$ ) и взрослые ( $n = 57$ ), проживающие в жилой застройке в зоне влияния аэрогенной экспозиции выбросов предприятия цветной металлургии: фенол, никель (территория наблюдения). Группы сравнения – дети ( $n = 95$ ) и взрослые ( $n = 53$ ), проживающие в условиях отсутствия аэрогенного воздействия данных химических соединений (территория сравнения). Сопоставление результатов отобранных проб с нормативами качества атмосферного воздуха выявило: на территории наблюдения концентрация никеля составила 0,03 ПДК<sub>сс</sub>, фенола – 0,68 ПДК<sub>сс</sub>; на территории сравнения – никеля – 0,02 ПДК<sub>сс</sub>, фенола – 0,22 ПДК<sub>сс</sub>. Химический анализ крови у детей включал количественное определение содержания фенола методом газовой хроматографии в соответствии с МУК 4.1.2102-4.1.2116-06<sup>1</sup> на капиллярном газовом хроматографе «Кристалл 2000» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия). Измерение содержания никеля в биосредах (кровь) выполнено методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ISP-MS) на масс-спектрометре Agilent 7500сх в соответствии с МУК 4.1.3230-14<sup>2</sup>. Оценку содержания фенола и никеля в биосредах групп наблюдения детского и взрослого населения выполняли относительно показателей, установленных в соответствующих группах сравнения.

Уровень IgG специфического к фенолу, уровень IgE специфического к никелю определены аллергосорбентным методом, IgE общего – методом имму-

ноферментного анализа на анализаторе ELx808IU (BioTek, США).

В качестве критерия нормальности распределения признаков в группах обследуемых использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Для описания данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое значение ( $M$ ) и среднее арифметическое ( $m$ ). Для проверки нулевых гипотез о равенстве средних значений между двумя независимыми группами с нормальным распределением применялся двухвыборочный критерий Стьюдента. Сравнение выборочных данных с референтными значениями выполнено с использованием одновыборочного критерия Вилкоксона. Для прогнозирования вероятности нарушения механизмов иммунного ответа использовали простой логистический регрессионный анализ. Для оценки связи исследуемых ответов с воздействием факторов рассчитывали отношение шансов ( $OR$ ) и 95%-ный доверительный интервал для отношения шансов. Уровень значимости, на котором проводилась проверка нулевых гипотез, принимался равным 0,05. Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США).

**Результаты и их обсуждение.** Обнаружено, что среднесуточная доза аэрогенной экспозиции у детей группы наблюдения никелем составила  $0,7 \cdot 10^{-6}$  мг/(кг·день), фенолом –  $9,3 \cdot 10^{-6}$  мг/(кг·день) и группы сравнения – никелем –  $0,4 \cdot 10^{-6}$  мг/(кг·день), фенолом –  $3,0 \cdot 10^{-6}$  мг/(кг·день). Установлено, что у взрослых группы наблюдения среднесуточная доза аэрогенной экспозиции никелем составляет  $3,5 \cdot 10^{-6}$  мг/(кг·день), фенолом –  $5,0 \cdot 10^{-5}$  мг/(кг·день), а группы сравнения – никелем –  $2,3 \cdot 10^{-6}$  мг/(кг·день), фенолом –  $1,62 \cdot 10^{-5}$  мг/(кг·день)<sup>3</sup>. Очевидно, в группах наблюдения среднесуточное поступление никеля и фенола в среднем в 1,5 и 3,1 раза соответственно превышает аналогичные значения, выявленные в группах сравнения.

При выполнении химико-аналитических исследований установлено, что содержание никеля в крови детей группы наблюдения ( $0,1173 \pm 0,0065$  мг/дм<sup>3</sup>) и взрослых группы наблюдения ( $0,1125 \pm 0,0098$  мг/дм<sup>3</sup>) не имеет статистически значимых различий с результатами, идентифицированными в соответствующих группах сравнения ( $0,1143 \pm 0,0069$  мг/дм<sup>3</sup>;  $p = 0,751$  и  $0,1088 \pm 0,0065$  мг/дм<sup>3</sup>;  $p = 0,753$ ). Доля проб крови с завышенным

<sup>1</sup> Определение вредных веществ в биологических средах: сборник методических указаний МУК 4.1.2102-4.1.2116-06. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. – 183 с.

<sup>2</sup> МУК 4.1.3230-14. Методы контроля. Химические факторы. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой / утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой 19 декабря 2014 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/495856222> (дата обращения: 19.01.2023).

<sup>3</sup> О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Минприроды России; НПП «Кадастр», 2019; Состояние загрязнения атмосферы в городах на территории России за 2017 г.: Ежегодник. – СПб.: ФГБУ «ГГО» Росгидромета, 2018. – 234 с.

Профиль специфической сенсибилизации в группах сравнения и группах наблюдения

Обследуемые	Группа сравнения	Группа наблюдения	<i>p</i>
IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup> (% проб выше референтного интервала) РИ 0–9,99, МЕ/см <sup>3</sup>			
Дети	75,375 ± 17,567 (38,3)	87,767 ± 25,64 (43,3)	0,445
Взрослые	88,125 ± 27,137 (18,9)	88,943 ± 55,982 (11,8)	0,977
IgE спец. к никелю, МЕ/см <sup>3</sup> (% проб выше референтного интервала) РИ 0–1,55, МЕ/см <sup>3</sup>			
Дети	0,387 ± 0,146 (2,1)	1,014 ± 0,349 (16,5)	0,002
Взрослые	0,465 ± 0,215 (8,6)	1,340 ± 0,703 (22,0)	0,021
IgG спец. к фенолу, усл. ед. (% проб выше референтного интервала) РИ 0–0,13, усл. ед.			
Дети	0,049 ± 0,054 (8,7)	0,139 ± 0,069 (36,2)	0,046
Взрослые	0,126 ± 0,086 (32,0)	0,300 ± 0,188 (62,5)	0,091

содержанием никеля относительно значений, установленных в группах сравнения, в группах наблюдения составила по 50 %. Обнаружено, что в биосредах детей ( $0,0732 \pm 0,0158$  мг/дм<sup>3</sup>) и взрослых ( $0,0490 \pm 0,008$  мг/дм<sup>3</sup>) групп наблюдения статистически значимо ( $p = 0,026–0,048$ ) в 2 раза повышен уровень фенола по сравнению с величинами, зафиксированными в соответствующих группах сравнения ( $0,0379 \pm 0,0083$  мг/дм<sup>3</sup>;  $p = 0,026$  и  $0,0249 \pm 0,0099$  мг/дм<sup>3</sup>;  $p = 0,048$ ). Доля проб с избыточным содержанием фенола в крови по отношению к значениям группы сравнения у лиц обеих групп наблюдения составила по 75,0 %.

Сравнительная характеристика профиля специфической сенсибилизации выявила в сыворотке крови детей и взрослых групп наблюдения статистически значимое ( $p = 0,002–0,021$ ) повышение – в среднем в 2,6 раза – содержания IgE специфического к никелю по отношению к результатам, полученным в соответствующих группах сравнения. Оценка IgG-опосредованной реакции продемонстрировала, что у детей, экспонированных фенолом, статистически значимо ( $p = 0,046$ ) в 2,8 раза увеличен уровень специфических IgG-антител к фенолу относительно значений, установленных у неэкспонированных детей (таблица). У взрослых пациентов группы наблюдения статистически значимо ( $p < 0,05$ ) в 2,3 раза повышено среднегрупповое содержание IgG специфического к фенолу по сравнению с верхней границей референтного предела.

Доля проб с повышенной концентрацией антител класса G к фенолсодержащим аддуктам и антител класса E к никельсодержащим аддуктам, по сравнению с референтными значениями, в сыворотке крови детей группы наблюдения составила 36,2 и 16,5 % соответственно против 8,7 и 2,1 % в группе сравнения (кратность превышения 4,2 и 7,9 раза соответственно). У взрослых группы наблюдения содержание IgG специфического к фенолу и IgE специфического к никелю относительно референтного предела повышено в 62,5 и 22,0 % проб соответственно против 32,0 и 8,6 % в группе сравнения (кратность превышения 2,0 и 2,6 раза соответственно). Оценка отношения шансов продемонстрировала связь гаптенной нагруз-

ки (никель) с повышением уровня IgE специфического к никелю у детей группы наблюдения ( $OR = 8,96$ ; 95 % ДИ = 2,00–40,15) и у взрослых группы наблюдения ( $OR = 3,12$ ; 95 % ДИ = 1,10–9,40).

На основе построения математических моделей логистической регрессии установлена статистически значимая вероятностная причинно-следственная связь между повышением в крови детей никеля и специфических IgE-антител к никелю ( $b_0 = -5,53$ ;  $b_1 = 28,44$ ;  $R^2 = 0,87$ ;  $F = 468,58$ ;  $p < 0,001$ ).

Очевидно, что хроническое воздействие фенола и никеля в дозах, не превышающих ПДК ( $0,03–0,68$  ПДК<sub>ср</sub>), способствует формированию у детского и взрослого населения иммунологически опосредованного повышения чувствительности организма к экзогенным химическим факторам (гаптенам). Установлено, что относительно взрослых у детей, проживающих в зоне возможного влияния приоритетных аэрогенных химических факторов, наблюдаются более выраженная IgE-опосредованная сенсибилизация к никелю и значительная интенсификация продукции иммуноглобулина G специфического к фенолу.

Устойчивое проникновение низкомолекулярных соединений (НМХС) воздушной среды через дыхательные пути детерминирует их накопление в различных биологических средах организма, что очень часто ассоциировано с развитием гиперчувствительности. При нормальных физиологических условиях клетки адаптивной иммунной системы адекватно распознают и удаляют антигены (гаптены). Однако чрезмерная реакция иммунной системы на обычно безвредные вещества может сопровождаться аллергией и воспалительной реакцией. Перманентный воспалительный процесс возникает в местах многократного воздействия аллергенов. Хроническое аллергическое воспаление связано с ремоделированием тканей и существенными изменениями в барьерной функции пораженного эпителия, что повышает риск инфицирования. Тучные клетки, Т-клетки, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы, моноциты / макрофаги, тромбоциты, NK-клетки и Th-2 цитокины являются основными участниками, ответственными за развитие хронического аллергического воспаления. Свойством функционирования иммунной системы у детей является Th2-девиация

иммунного ответа, характеризующегося усилением продукции аллерген-специфических IgE и эозинофильным воспалением, а также активация факторов врожденного иммунитета, пролонгирующей воспалительную реакцию [2]. Особенностью иммунной системы у взрослых является способность адаптивной иммунной системы ограничивать активность врожденной иммунной системы для минимизации иммунопатологического повреждения тканей.

Ответ организма на НМХС, которые не распознаются TCR или антителом, ассоциирован с формированием гаптен-белкового конъюгата. Гаптензация является обязательной для взаимодействия низкомолекулярных химических соединений с адаптивной иммунной системой. Очевидно, сенсibilизацию на НМХС можно рассматривать как чрезмерный адаптивный иммунный ответ на гаптен [13]. Механизмы развития гиперреактивности к органическим соединениям и металлам характеризуются существенными различиями. При сенсibilизации к органическим химическим веществам (имеющим в составе фенильное ядро) формирование гаптен-белкового конъюгата обусловлено ковалентной связью. Ионы металлов (в частности, никель) создают пространственно четко определенные координационные связи по донорно-акцепторному механизму. Именно специфические координационные комплексы облегчают (обеспечивают) распознавание чужеродного агента и запуск иммунного ответа, завершающегося приобретением гиперчувствительности к никелю [23]. Возможна перекрестная реактивность между переходными металлами, так как ион одного металла может быть заменен ионом другого металла с одинаковым зарядом и сходными свойствами [13]. Включение в антигенную детерминанту ряда металлов (никель, марганец, хром, кобальт) белка-носителя служит основой для образования новой гаптенной детерминанты, что также объясняет возникновение перекрестных реакций на данные металлы.

Сшивка аллергена и IgE с Fc-эпсилон-рецептором 1 (FcεRI) необходима для индуцирования дегрануляции тучных клеток. CD23<sup>+</sup>-рецептор (FcεRII), экспрессируемый на В- и Т-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках, контролирует иммунный ответ, регулирует гомеостаз IgE, отвечает за транспорт реагинов через эпителий дыхательных путей и кишечника [24, 25]. Связывание CD23<sup>+</sup>-рецептора на В-клетках, с одной стороны, предотвращает активацию эффекторных клеток, с другой стороны, облегчает презентацию путем доставки антигена к дендритным клеткам. Установлено, что FcεRI связывает свободный IgE, инициируя аллергическое воспаление, а FcεRII, рецептор с низким сродством к IgE, в большей степени связывает иммунный комплекс «IgE – аллерген» (IgE – IC) [24]. Растворимый CD23 (sCD23) имеет несколько типов, но все связывают IgE. Считается, что sCD23 стимулирует или ингибируют синтез IgE в зависимости от условий процесса олигомеризации [26]. Следует

отметить, что эпителий респираторного тракта и кишечника является основным участником развития аллергического воспаления [27]. Эпителиальные клетки напрямую активируют антигенпрезентирующие клетки и опосредованно врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2). Аллерген вызывает Th-2-поляризацию иммунного ответа с гиперпродукцией аллергенспецифического IgE и ILC2. Показана роль ILC2 в развитии аллергической реакции, тканевой репарации. Повреждение эпителия на фоне Th-2 смещения цитокинового профиля способствует переключению синтеза IgM на IgE [27]. Уровень специфического IgE в сыворотке крови может сохраняться длительное время после прекращения воздействия аллергена. Реагиновые реакции опосредуют инициацию воспаления и гиперреактивность бронхов. Высказано предположение о возможной регулирующей роли IgE. Показано, что избыток неспецифического IgE способен ингибировать индуцированную аллергеном дегрануляцию тучных клеток и базофилов в коже [26]. Полагают, что индукция специфических антител IgG, которые перекрестно реагируют с аллергенами и ингибируют их связывание с IgE из-за конкуренции эпитопов, предупреждает аллергическое воспаление [27]. Доказана роль арилуглеводородного рецептора в продукции антител всех изотипов и в переключении их различных классов (IgG – IgE), а также изотипов IgG в плазматической клетке [4]. Очевидно, результаты исследования согласуются с ранее полученными сведениями других авторов о возможности развития избыточного иммунного ответа на низкодозовое воздействие НМХС, а также подтверждают риск развития аллергопатологии у населения, пребывающего в условиях экспозиции техногенных химических факторов.

**Выводы.** В группах наблюдения диапазон среднесуточных доз аэрогенной экспозиции никеля и фенола составил для детей  $0,7 \cdot 10^{-6}$  –  $9,3 \cdot 10^{-6}$ , для взрослых –  $3,5 \cdot 10^{-6}$  –  $5,0 \cdot 10^{-5}$  мг/(кг·день), что превышает аналогичные значения, выявленные в группах сравнения, в 1,5–3,0 раза. Сравнительная характеристика профиля сенсibilизации детского и взрослого населения, проживающего в условиях экспозиции никелем и фенолом в малых дозах, продемонстрировала особенности развития повышенной чувствительности к гаптенам, характеризующиеся формированием IgE-опосредованной реакцией на никель и IgG-опосредованной реакцией на фенол. Результаты, представленные в настоящем исследовании, позволяют рекомендовать к использованию IgE и IgG в качестве критериев выявления предрасположенности к развитию аллергических состояний у взрослых и детей, проживающих в условиях хронической низкодозовой экспозиции никелем и фенолом, обладающими аллергенным потенциалом.

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Štefanac T., Grgas D., Dragičević T.L. Xenobiotics-division and methods of detection: A Review // *J. Xenobiot.* – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 130–141. DOI: 10.3390/jox11040009
2. Oršolić N. Allergic inflammation: Effect of propolis and its flavonoids // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, № 19. – P. 6694. DOI: 10.3390/molecules27196694
3. 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
4. Dolgikh O.V., Dianova D.G. Peculiarities detected in formation of specific hapten sensitization to phenol in children // *Health Risk Analysis.* – 2022. – № 1. – P. 123–129. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.14.eng
5. Exposure to formaldehyde and phenol during an anatomy dissecting course: sensitizing potency of formaldehyde in medical students / F. Wantke, M. Focke, W. Hemmer, R. Bracun, S. Wolf-Abdolvahab, M. Götz, R. Jarisch, M. Götz [et al.] // *Allergy.* – 2000. – Vol. 55, № 1. – P. 84–87. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00307.x
6. Exposure to environmental phenols and parabens, and relation to body mass index, eczema and respiratory outcomes in the Norwegian RHINESSA study / H.K. Vindenes, C. Svanes, S.H.L. Lygre, F.G. Real, T. Ringel-Kulka, R.J. Bertelsen // *Environ. Health.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 81. DOI: 10.1186/s12940-021-00767-2
7. Environmental phenol and paraben exposure risks and their potential influence on the gene expression involved in the prognosis of prostate cancer / D. Alwadi, Q. Felty, D. Roy, C. Yoo, A. Deoraj // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 3679. DOI: 10.3390/ijms23073679
8. Prenatal exposure to phenols and lung function, wheeze, and asthma in school-age children from 8 European birth cohorts / A. Abellan, R. Mensink-Bout, L. Chatzi, T. Duarte-Salles, M.F. Fernández, J. Garcia-Aymerich, B. Granum, V. Jaddoe [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, Suppl. 63. – P. OA4969. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA4969
9. Influence of indoor respiratory irritants on the course of bronchial asthma / M. Tageldin, H. Raafat, G. Elassal, W. Salah Eldin // *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 291–298. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2014.01.005
10. Patterns of environmental exposure to phenols in couples who plan to become pregnant / J. Ao, Y. Wang, W. Tang, R. Aimuzi, K. Luo, Y. Tian, Q. Zhang, J. Zhang // *Sci. Total Environ.* – 2022. – Vol. 821. – P. 153520. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.153520
11. Exposure to phenols, phthalates, and parabens and development of metabolic syndrome among Mexican women in midlife // A.N. Zamora, E.C. Jansen, M. Tamayo-Ortiz, J.M. Goodrich, B.N. Sánchez, D.J. Watkins, J.A. Tamayo-Orozco, M.M. Téllez-Rojo [et al.] // *Front. Public Health.* – 2021. – Vol. 9. – P. 620769. DOI: 10.3389/fpubh.2021.620769
12. Metalloimmunology: the metal ion-controlled immunity / C. Wang, R. Zhang, X. Wei, M. Lv, Z. Jiang // *Adv. Immunol.* – 2020. – Vol. 145. – P. 187–241. DOI: 10.1016/bs.ai.2019.11.007
13. Immunological mechanisms of metal allergies and the nickel-specific TCR-pMHC interface / F. Riedel, M. Aparicio-Soto, C. Curato, H.-J. Thierse, K. Siewert, A. Luch // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 20. – P. 10867. DOI: 10.3390/ijerph182010867
14. Nickel allergy is associated with wheezing and asthma in a cohort of young German adults: results from the SOLAR study / L. Kolberg, F. Forster, J. Gerlich, G. Weinmayr, J. Genuneit, D. Windstetter, C. Vogelberg, E. von Mutius [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 00178–2019. DOI: 10.1183/23120541.00178-2019
15. Nickel: human health and environmental toxicology / G. Genchi, A. Carocci, G. Lauria, M.S. Sinicropi, A. Catalano // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 679. DOI: 10.3390/ijerph17030679
16. Role of macrophages in air pollution exposure related asthma / C.-H. Li, M.-L. Tsai, H.-Y.C. Chiou, Y.-C. Lin, W.-T. Liao, C.-H. Hung // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 20. – P. 12337. DOI: 10.3390/ijms232012337
17. Yang J., Ma Z. Research progress on the effects of nickel on hormone secretion in the endocrine axis and on target organs // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2021. – Vol. 213. – P. 112034. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112034
18. Altaf M.A., Goday P.S., Telega G. Allergic enterocolitis and protein-losing enteropathy as the presentations of manganese leak from an ingested disk battery: a case report // *J. Med. Case Rep.* – 2008. – Vol. 2. – P. 286. DOI: 10.1186/1752-1947-2-286
19. Allergic contact dermatitis to manganese in a prosthodontist with orthodontics / D. Velásquez, P. Zamberk, R. Suárez, P. Lázaro // *Allergol. Immunopathol. (Madr.).* – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 47–48. DOI: 10.1016/j.aller.2009.05.005
20. Cross-Reactivity of Palladium in a Murine Model of Metal-induced Allergic Contact Dermatitis / H. Shigematsu, K. Kumagai, M. Suzuki, T. Eguchi, R. Matsubara, Y. Nakasone, K. Nasu, T. Yoshizawa [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. 4061. DOI: 10.3390/ijms21114061
21. Chib S., Singh S. Manganese and related neurotoxic pathways: A potential therapeutic target in neurodegenerative diseases // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2022. – Vol. 94. – P. 107124. DOI: 10.1016/j.ntt.2022.107124
22. Manganese homeostasis at the host-pathogen interface and in the host immune system / Q. Wu, Q. Mu, Z. Xia, J. Min, F. Wang // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 115. – P. 45–53. DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.12.006
23. Kimber I., Basketter D.A. Allergic sensitization to nickel and implanted metal devices: a perspective // *Dermatitis.* – 2022. – Vol. 33, № 6. – P. 396–404. DOI: 10.1097/DER.0000000000000819
24. CD23 provides a noninflammatory pathway for IgE-allergen complexes / P. Engeroff, F. Caviezel, D. Mueller, F. Thoms, M.F. Bachmann, M. Vogel // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145, № 1. – P. 301–311.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.07.045
25. Lack of ecto-5'-nucleotidase protects sensitized mice against allergen challenge / E. Caiazzo, I. Cerqua, R. Turiello, M.A. Riemma, G. De Palma, A. Ialenti, F. Roviezzo, S. Morello, C. Cicala // *Biomolecules.* – 2022. – Vol. 12, № 5. – P. 697. DOI: 10.3390/biom12050697
26. Pellefigues C. IgE autoreactivity in atopic dermatitis: paving the road for autoimmune diseases? // *Antibodies (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 47. DOI: 10.3390/antib9030047

27. How do pollen allergens sensitize? / S.V. Guryanova, E.I. Finkina, D.N. Melnikova, I.V. Bogdanov, B. Bohle, T.V. Ovchinnikova // *Front. Mol. Biosci.* – 2022. – Vol. 9. – P. 900533. DOI: 10.3389/fmolb.2022.900533

Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Аэрогенная экспозиция никелем и фенолом и особенности иммунного ответа, опосредованного иммуноглобулинами класса E и G // *Анализ риска здоровью.* – 2023. – № 2. – С. 160–167. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.16

UDC 571.27:613

DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.16.eng



Research article

## EXPOSURE TO AIRBORNE NICKEL AND PHENOL AND FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE MEDIATED BY E AND G IMMUNOGLOBULINS

N.V. Zaitseva, O.V. Dolgikh, D.G. Dianova

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

*Ambient air pollution with potentially allergenic technogenic haptens facilitates occurrence of atopic reactions and creates favorable conditions for future development of allergic pathologies in exposed population.*

*The aim of this study was to estimate formation of an IgE-mediated and IgG-mediated specific immune response to low-molecular chemical compounds introduced into the body by inhalation (nickel and phenol used as examples).*

*The test groups were made of children (n = 99) and adults (n = 57) who lived under exposure to airborne nickel and phenol in levels not exceeding maximum permissible ones (up to 0.7 MPL). The reference groups included children (n = 95) and adults (n = 53) who lived on a conventionally clean territory.*

*In the test groups, average daily exposure doses of airborne nickel and phenol varied between 0.7·10<sup>-6</sup> and 9.3·10<sup>-6</sup> mg/(kg·day) for children and between 3.5·10<sup>-6</sup> and 5.0·10<sup>-5</sup> mg/(kg·day) for adults (the doses were created by emissions from a non-ferrous metallurgy plant); this was 1.5–3.0 times higher than the same indicators in the reference groups. Levels of IgG specific to nickel were more than two times higher in the exposed groups; the exposed children had elevated levels of IgG specific to phenol in their blood, practically three times higher than in the reference group (p < 0.05). By using logistic regression models, we established a significant probabilistic cause-effect relation between elevated nickel levels in children's blood and elevated levels of IgE-specific to nickel (R<sup>2</sup> = 0.87; F = 468.58; p < 0.05). The assessment of the odds ratio made it possible to verify the relationship between nickel levels in blood and the increase in the level of IgE specific to nickel in children (OR = 8.96; 95% CI = 2.00–40.15) and in adults from the test group (OR = 3.12; 95% CI = 1.10–9.40).*

*The study results indicate that exposure to low levels of airborne nickel and phenol induces hypersensitivity to technogenic haptens in the exposed children and adults. Its distinctive features are an IgE-mediated reaction to nickel and IgG-mediated reaction to phenol. Hyperproduction of immunoglobulin E specific to nickel as well as IgG-antibodies specific to phenol in the exposed children and adults reflects levels of exposure to airborne nickel and phenol and is a peculiarity of a hyperactive immune response developing in the analyzed children on the test territory.*

**Keywords:** nickel, phenol, airborne exposure, specific IgG, specific IgE, reagents, sensitivity to haptens, atopic reaction.

### References

1. Štefanac T., Grgas D., Dragičević T.L. Xenobiotics-division and methods of detection: A Review. *J. Xenobiot*, 2021, vol. 11, no. 4, pp. 130–141. DOI: 10.3390/jox11040009
2. Oršolić N. Allergic inflammation: Effect of propolis and its flavonoids. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 19, pp. 6694. DOI: 10.3390/molecules27196694

© Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G., 2023

**Nina V. Zaitseva** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director (e-mail: znv@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-25-34; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**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 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>).

3. 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).
4. 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. 123–129. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.14.eng
5. Wantke F., Focke M., Hemmer W., Bracun R., Wolf-Abdolvahab S., Götz M., Jarisch R., Götz M. [et al.]. Exposure to formaldehyde and phenol during an anatomy dissecting course: sensitizing potency of formaldehyde in medical students. *Allergy*, 2000, vol. 55, no. 1, pp. 84–87. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00307.x
6. Vindenes H.K., Svanes C., Lygre S.H.L., Real F.G., Ringel-Kulka T., Bertelsen R.J. Exposure to environmental phenols and parabens, and relation to body mass index, eczema and respiratory outcomes in the Norwegian RHINESSA study. *Environ. Health*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 81. DOI: 10.1186/s12940-021-00767-2
7. Alwadi D., Felty Q., Roy D., Yoo C., Deoraj A. Environmental phenol and paraben exposure risks and their potential influence on the gene expression involved in the prognosis of prostate cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 7, pp. 3679. DOI: 10.3390/ijms23073679
8. Abellan A., Mensink-Bout R., Chatzi L., Duarte-Salles T., Fernández M.F., Garcia-Aymerich J., Granum B., Jaddoe V. [et al.]. Prenatal exposure to phenols and lung function, wheeze, and asthma in school-age children from 8 European birth cohorts. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, suppl. 63, pp. OA4969. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA4969
9. Tageldin M., Raafat H., Ellassal G., Salah Eldin W. Influence of indoor respiratory irritants on the course of bronchial asthma. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.*, 2014, vol. 63, no. 2, pp. 291–298. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2014.01.005
10. Ao J., Wang Y., Tang W., Aimuzi R., Luo K., Tian Y., Zhang Q., Zhang J. Patterns of environmental exposure to phenols in couples who plan to become pregnant. *Sci. Total Environ.*, 2022, vol. 821, pp. 153520. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.153520
11. Zamora A.N., Jansen E.C., Tamayo-Ortiz M., Goodrich J.M., Sánchez B.N., Watkins D.J., Tamayo-Orozco J.A., Téllez-Rojo M.M. [et al.]. Exposure to phenols, phthalates, and parabens and development of metabolic syndrome among Mexican women in midlife. *Front. Public Health*, 2021, vol. 9, pp. 620769. DOI: 10.3389/fpubh.2021.620769
12. Wang C., Zhang R., Wei X., Lv M., Jiang Z. Metalloimmunology: the metal ion-controlled immunity. *Adv. Immunol.*, 2020, vol. 145, pp. 187–241. DOI: 10.1016/bs.ai.2019.11.007
13. Riedel F., Aparicio-Soto M., Curato C., Thierse H.-J., Siewert K., Luch A. Immunological mechanisms of metal allergies and the nickel-specific TCR-pMHC interface. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 20, pp. 10867. DOI: 10.3390/ijerph182010867
14. Kolberg L., Forster F., Gerlich J., Weinmayr G., Genuneit J., Windstetter D., Vogelberg C., von Mutius E. [et al.]. Nickel allergy is associated with wheezing and asthma in a cohort of young German adults: results from the SOLAR study. *ERJ Open Res.*, 2020, vol. 6, no. 1, pp. 00178–2019. DOI: 10.1183/23120541.00178-2019
15. Genchi G., Carocci A., Lauria G., Sinicropi M.S., Catalano A. Nickel: human health and environmental toxicology. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 679. DOI: 10.3390/ijerph17030679
16. Li C.-H., Tsai M.-L., Chiou H.-Y.C., Lin Y.-C., Liao W.-T., Hung C.-H. Role of macrophages in air pollution exposure related asthma. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 20, pp. 12337. DOI: 10.3390/ijms232012337
17. Yang J., Ma Z. Research progress on the effects of nickel on hormone secretion in the endocrine axis and on target organs. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2021, vol. 213, pp. 112034. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112034
18. Altaf M.A., Goday P.S., Telega G. Allergic enterocolitis and protein-losing enteropathy as the presentations of manganese leak from an ingested disk battery: a case report. *J. Med. Case Rep.*, 2008, vol. 2, pp. 286. DOI: 10.1186/1752-1947-2-286
19. Velásquez D., Zamberk P., Suárez R., Lázaro P. Allergic contact dermatitis to manganese in a prosthodontist with orthodontics. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*, 2010, vol. 38, no. 1, pp. 47–48. DOI: 10.1016/j.aller.2009.05.005
20. Shigematsu H., Kumagai K., Suzuki M., Eguchi T., Matsubara R., Nakasone Y., Nasu K., Yoshizawa T. [et al.]. Cross-Reactivity of Palladium in a Murine Model of Metal-induced Allergic Contact Dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 11, pp. 4061. DOI: 10.3390/ijms21114061
21. Chib S., Singh S. Manganese and related neurotoxic pathways: A potential therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2022, vol. 94, pp. 107124. DOI: 10.1016/j.ntt.2022.107124
22. Wu Q., Mu Q., Xia Z., Min J., Wang F. Manganese homeostasis at the host-pathogen interface and in the host immune system. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2021, vol. 115, pp. 45–53. DOI: 10.1016/j.semdb.2020.12.006
23. Kimber I., Basketter D.A. Allergic sensitization to nickel and implanted metal devices: a perspective. *Dermatitis*, 2022, vol. 33, no. 6, pp. 396–404. DOI: 10.1097/DER.0000000000000819
24. Engeroff P., Caviezel F., Mueller D., Thoms F., Bachmann M.F., Vogel M. CD23 provides a noninflammatory pathway for IgE-allergen complexes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 145, no. 1, pp. 301–311.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.07.045
25. Caiazza E., Cerqua I., Turiello R., Riemma M.A., De Palma G., Ialenti A., Roviezzo F., Morello S., Cicala C. Lack of ecto-5'-nucleotidase protects sensitized mice against allergen challenge. *Biomolecules*, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 697. DOI: 10.3390/biom12050697
26. Pellefigues C. IgE autoreactivity in atopic dermatitis: paving the road for autoimmune diseases? *Antibodies (Basel)*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 47. DOI: 10.3390/antib9030047
27. Guryanova S.V., Finkina E.I., Melnikova D.N., Bogdanov I.V., Bohle B., Ovchinnikova T.V. How do pollen allergens sensitize? *Front. Mol. Biosci.*, 2022, vol. 9, pp. 900533. DOI: 10.3389/fmolb.2022.900533

Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Dianova D.G. Exposure to airborne nickel and phenol and features of the immune response mediated by E and G immunoglobulins. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 2, pp. 160–167. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.16.eng

Получена: 09.02.2023

Одобрена: 10.05.2023

Принята к публикации: 02.06.2023