

© ДИАНОВА Д.Г., ДОЛГИХ О.В., 2025



Дианова Д.Г., Долгих О.В.

Показатели иммунорегуляции как маркёры эффекта биоэкспозиции фенолом у детей с atopическим дерматитом

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Продолжительное и низкодозовое воздействие химических соединений техногенного происхождения, в том числе фенола, опосредует нарушение механизмов иммунорегуляции и повышает риск развития аллергических патологий у детей дошкольного возраста.

Материалы и методы. Обследованы дети 4–7 лет с диагнозом «атопический дерматит», проживающие на территории со среднесуточной дозой аэрогенной экспозиции фенолом 0,00408 мг/кг/сут (0,6 ПДК), максимальной разовой дозой 0,01632 мг/кг/сут (2,4 ПДК). Все обследованные дети с atopическим дерматитом находились в стадии ремиссии. Обследуемые группы сформированы по критерию биоэкспозиции фенолом крови ($p = 0,033$): 69 детей вошли в группу наблюдения, 105 детей — в группу сравнения. В работе использовали цитофлуориметрический, иммуноферментный и аллоргосорбентный методы исследования.

Результаты. Установлено, что у детей группы наблюдения статистически значимо ($p = 0,005–0,048$) на 50% повышена популяция $CD8^+$, $CD19^+$ -клеток и на 15% — $CD95^+$ -клеток; до 70% количество клеточных фенотипов $CD4^+CD25^+CD127^-$ -лимфоцитов и на 40% Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-клеток на фоне снижения на 10% лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR-маркёр, относительно значений группы сравнения. Межгрупповое сравнение уровня специфической сенсибилизации выявило, что у детей группы наблюдения титр IgG, специфического к фенолу, на 15% превышает значения детей группы сравнения ($p = 0,01$). Результаты математического моделирования продемонстрировали зависимость гиперпродукции IgG, специфического к фенолу, от концентрации в крови фенола ($RR = 1,46$; 95%-й ДИ = 1,1–1,93).

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с небольшим объёмом выборки в обследуемых группах детского населения.

Заключение. У детей группы наблюдения с atopическим дерматитом и повышенной биоэкспозицией фенолом формируется иммунологический фенотип, характеризующийся дисбалансом показателей иммунорегуляции и специфической сенсибилизацией: количество $CD4^+CD25^+CD127^-$, HLA-DR и Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-лимфоцитов, а также специфический к фенолу IgG, формирующий повышенный относительный риск развития atopических реакций ($RR = 1,46$). Полученные результаты позволяют рекомендовать данные индикаторные показатели в качестве маркёров эффекта для идентификации и снижения риска формирования иммунорегуляторных нарушений у детей с atopическим дерматитом, экспонированных фенолом.

Ключевые слова: фенол; биоэкспозиция фенолом; atopический дерматит; иммунорегуляция; сенсибилизация; маркёры эффекта; специфический к фенолу IgG; относительный риск (RR)

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике «Локальный этический комитет ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» (протокол № 4 от 16.05.2023 г.). Все законные представители участников дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Дианова Д.Г., Долгих О.В. Показатели иммунорегуляции как маркёры эффекта биоэкспозиции фенолом у детей с atopическим дерматитом. Гигиена и санитария. 2025; 104(5): 584–588. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-5-584-588> <https://elibrary.ru/sbzbon>

Для корреспонденции: Долгих Олег Владимирович, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Участие авторов: Дианова Д.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, написания текста; Долгих О.В. — разработка концепции исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 08.04.2025 / Поступила после доработки: 15.04.2025 / Принята к печати: 30.04.2025 / Опубликовано: 27.06.2025

Dina G. Dianova, Oleg V. Dolgikh

Immunoregulation indices as markers of the effect of phenol bioexposure in children with atopical dermatitis

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

ABSTRACT

Introduction. Long-term and low-dose exposure to technogenic chemical compounds (using phenol as an example) mediates disruption of immune regulation mechanisms and increases the risk of allergic diseases in preschool children.

Materials and methods. The study included 4–7 years children diagnosed with atopical dermatitis, living in an area where the average daily dose of airborne exposure to phenol was 0.00408 mg/(kg×day), the maximum single dose was 0.01632 mg/(kg×day). The study groups were created according to the criterion of blood phenol biocontamination ($p=0.033$): Sixty nine children in the observation group; 105 in the reference group. The study relied on using cytofluorometry, enzyme immunoassay and allergosorbent research methods.

Results. In the observation group, the population of $CD8^+$, $CD19^+$ cells was found to be significantly ($p=0.005–0.048$) increased by 50% and $CD95^+$ cells by 15%; the number of cell phenotypes of $CD4^+CD25^+CD127^-$ -lymphocytes by 70% and Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-cells by 40% against a 10% decrease in lymphocytes expressing the HLA-DR marker relative to the values established in the reference group. Intergroup comparison of the level of specific sensitization revealed the titer of IgG specific to phenol to be by 15% higher in the children from the observation against the levels established in the reference group ($p=0.010$). The results of mathematical modelling demonstrated the dependence of hyperproduction of IgG specific to phenol on the phenol levels in blood ($RR = 1.46$; 95% CI = 1.10–1.93).

Limitations. The limitations of the study are related to the limited sample size in the surveyed groups of the child population.

Conclusion. Thus, a specific immunological phenotype is formed in children with atopical dermatitis from the observation group and increased bioexposure to phenol. It is characterized by an imbalance in the parameters of immune regulation and specific sensitization such as the number of $CD4^+CD25^+CD127^-$, HLA-DR and

Annexin V-FITC⁺7AAD⁺ lymphocytes, as well as IgG specific to phenol, forming an increased relative risk of developing atopic reactions (RR=1.46). This allows recommending these indicator parameters as markers of effect for identifying and reducing the risk of developing immune regulatory disorders in exposed to phenol children with atopic dermatitis.

Keywords: phenol; phenol bioexposure; atopic dermatitis; immune regulation; sensitization; markers of effect; phenol-specific IgG; relative risk (RR)

Compliance with ethical standards. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Traumatology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences No. 4 on May 16, 2023. All legal representatives of the participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Dianova D.G., Dolgikh O.V. Immunoregulation indices as markers of the effect of bioexposure to phenol in children with atopic dermatitis. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2025; 104(5): 584–588. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-5-584-588> <https://elibrary.ru/sbzbzon> (In Russ.)

For correspondence: Oleg V. Dolgikh, e-mail: oleg@fcrisk.ru

Contribution: Dianova D.G. — development of the concept and design of the study, collection and processing of data, writing the text; Dolgikh O.V. — development of the concept of the study, analysis and interpretation of data, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received: April 8, 2025 / Revised: April 15, 2025 / Accepted: April 30, 2025 / Published: June 27, 2025

Введение

Социально-экономическое развитие обуславливает негативное антропогенное воздействие на человека. Хроническое низкодозовое влияние на организм химических загрязняющих веществ окружающей среды повышает риск развития аллергических патологий [1]. Дети, особенно в критические периоды становления иммунной системы, наиболее чувствительны к факторам среды обитания, вызывающим нарушения здоровья. По результатам эпидемиологических исследований отдельных авторов, в различных регионах мира распространённость atopического дерматита (АтД) среди детей составляет от 1 до 20% [2]. Ввиду значительных темпов урбанизации и индустриализации отмечается существенный рост АтД, особенно среди детей и подростков, проживающих в промышленно развитых регионах [1]. При этом дебют болезни отмечается в раннем возрасте, а диагноз «атопический дерматит» устанавливается в 80% случаев в возрасте до 5 лет [2].

Результаты ранее выполненных научных исследований демонстрируют способность фенола (гаптена) вызывать аллергическую сенсибилизацию и опосредовать развитие и (или) обострение аллергических патологий кожи [3]. Показано, что фенолсодержащие соединения увеличивают риск развития atopического дерматита у детей и подростков [4]. Однако в ряде исследований не подтверждена прямая зависимость между фенолом и степенью тяжести АтД, что объяснялось различным содержанием химического вещества в организме [3]. Установлено, что в условиях экспозиции максимальные концентрации гидроксибензола идентифицируются в моче, более низкие — в сыворотке крови. Так, при обнаружении фенола в моче во всех пробах (100%) в сыворотке крови гаптен идентифицируется только в 30% проб [5]. Однако ввиду длительного и хронического воздействия содержание фенола во всех биосредах будет практически одинаковым, а определяться будет длительное время [6]. Фенол, контролируя продукцию IL4 и соотношение Th1/Th2, опосредует гиперпродукцию IgE и способствует развитию аллергической реакции. Указанные процессы инициируют окислительный стресс и воспаление, что в итоге детерминирует развитие atopического дерматита [3]. В ряде работ показано, что по IgE-опосредованному механизму АтД развивается не всегда [7]. Ранее установлены возраст-ассоциированное повышение IgG, специфического к фенолу, увеличение количества В-лимфоцитов и цитокинов Th2 у детей различных возрастных групп, экспонированных гидроксибензолом [8], а также обнаружен прирост концентрации IgE общего и IgG, специфического к фенолу, вызванный увеличением концентрации гаптена в крови [9].

Очевидно, наблюдаемый в последние десятилетия значительный рост заболеваемости atopическим дерматитом, особенно у детей критических возрастных групп, прожива-

ющих в условиях значительной антропогенной нагрузки, подтверждает целесообразность дальнейшей оптимизации методологических подходов для адекватного определения у детей иммунорегуляторных нарушений и степени чувствительности к низкомолекулярным химическим соединениям различного происхождения. Усовершенствованные подходы в дальнейшем станут основой своевременного выявления нарушений иммунной системы и обеспечения рационального лечения аллергопатологии на самых ранних этапах развития, что обеспечит повышение эффективности профилактики и снижение риска развития осложнений.

Цель работы — оценить особенности показателей иммунорегуляции как маркёров эффекта биоэкспозиции фенолом у детей с atopическим дерматитом.

Материалы и методы

Биомедицинские исследования выполнены в соответствии с разработанными Всемирной медицинской ассоциацией этическими принципами проведения исследований с участием детей. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике «Локальный этический комитет ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» (протокол № 4 от 16.05.2023 г.).

Родители (законные представители) предоставили добровольное письменное согласие на взятие у обследуемых детей крови из периферической вены и её использование для научно-исследовательских целей, а также одобрили доступ к медицинским данным несовершеннолетних. Всего в исследование были включены с учётом группы наблюдения 174 ребёнка в возрасте от 4 до 7 лет с установленным диагнозом «атопический дерматит», проживающие в условиях воздействия выбросов предприятия цветной металлургии. Оценка состояния атмосферного воздуха на территории проживания выявила, что за период 2022–2023 гг. среднегодовая концентрация фенола регистрировалась на уровне 0,73–1,1 ПДК_{сл.}, тогда как в 2023 г. были зафиксированы превышения максимальной разовой концентрации гидроксибензола до 2,4 ПДК_{м.р.}. Среднесуточная аэрогенная экспозиция фенолом обследуемых детей составила 0,00408 мг/кг/сут (0,6 ПДК), максимальная разовая доза (для 2,4 ПДК_{м.р.}) — 0,01632 мг/кг/сут. Деление выборки детей на группы выполнено по критерию кратности превышения содержания фенола в крови относительно референтного уровня: < 1,3 раза — группа сравнения; > 1,3 — группа наблюдения. Химический анализ крови включал количественное определение содержания фенола методом газовой хроматографии в соответствии с МУК 4.1.2102–4.1.2116–06 на капиллярном газовом хроматографе «Кристалл 2000» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия). Исследования выполнены в отделе химико-аналитических методов исследования ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора

Индикаторные показатели иммунорегуляции и специфической сенсибилизации у детей с атопическим дерматитом, $M \pm m$ Indicators of immune regulation and specific sensitization in children with atopic dermatitis, $M \pm m$

Показатель Indicator	Референтный интервал Reference range	Группа сравнения Reference group $n = 105$	Группа наблюдения Observation group $n = 69$	p
Treg, $10^9/\text{л}$ ($10^9/\text{L}$)	0.015–0.04	$0.06 \pm 0.01^*$	$0.10 \pm 0.01^*$	0.005
Treg, %	0.80–1.20	$2.40 \pm 0.40^*$	$3.97 \pm 0.65^*$	0.041
CD19 ⁺ , $10^9/\text{л}$ ($10^9/\text{L}$)	0.09–0.66	0.35 ± 0.05	0.54 ± 0.08	0.045
CD19 ⁺ , %	6.00–25.00	16.33 ± 2.79	16.9 ± 4.19	0.900
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $10^9/\text{л}$ ($10^9/\text{L}$)	0.41–1.59	0.89 ± 0.14	0.92 ± 0.28	0.923
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	31.00–60.00	37.66 ± 4.69	33.70 ± 3.82	0.513
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , $10^9/\text{л}$ ($10^9/\text{L}$)	0.19–1.14	0.64 ± 0.11	0.98 ± 0.13	0.047
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	13.00–41.00	27.72 ± 3.25	30.0 ± 5.10	0.706
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , $10^9/\text{л}$ ($10^9/\text{L}$)	0.40–0.70	0.65 ± 0.16	$0.76 \pm 0.19^*$	0.658
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	15.00–25.00	$26.03 \pm 1.35^*$	$29.70 \pm 1.13^*$	0.038
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	8.00–20.00	31.93 ± 1.00	29.35 ± 0.82	0.047
AnnV-FITC ⁺ 7AAD ⁺ , %	7.00–11.00	4.31 ± 0.41	6.10 ± 0.80	0.048
IgG, г/дм ³ (g/dm ³)	10.96–13.00	10.03 ± 0.16	10.47 ± 0.15	0.044
IgG, специфический к фенолу, у. е. Phenol-specific IgG, a. u.	0–0,13	$0.19 \pm 0.006^*$	$0.22 \pm 0.01^*$	0.010

Примечание. p — уровень значимости различий между группами по средним ($p < 0,05$); * — по отношению к границам референтного интервала.

Note: p — is significance of intergroup differences per means ($p < 0,05$); * — differences from the reference range limits.

(заведующая доктор биол. наук Т.В. Нурисламова). Оценка содержания фенола выявила в крови детей группы наблюдения ($0,0148 \pm 0,0004$ мкг/см³) статистически значимое ($p = 0,033$) повышение на 10% биоэкспозиции данного соединения относительно среднего значения, идентифицированного в группе сравнения ($0,01359 \pm 0,0004$ мкг/см³). Установлено, что в обеих группах среднегрупповое содержание фенола в крови превышает референтные значения ($0,01 \pm 0,001$ мг/дм³). Доля нестандартных по уровню фенола проб крови в группе наблюдения составила 21,4% против 16,1% в группе сравнения (превышение в 1,3 раза). Группу наблюдения составили 69 детей ($5,27 \pm 0,12$ года), из них 30 мальчиков (43,5%) и 39 девочек (56,5%). Группа сравнения сформирована из 105 детей ($5,01 \pm 0,1$ года), из них 51 мальчик (48,6%) и 54 девочки (51,4%). Критерии включения в исследование: наличие в анамнезе АтД, детский период, ремиссия. Критерии исключения: атопический дерматит, стадия обострения; участие в другом исследовании.

Уровень экспрессии кластера дифференцировки (CD), молекулы HLA-DR и маркёров позднего апоптоза (некроза) на лимфоцитах в периферической крови определяли методом проточной цитометрии (прибор FACSCalibur и реагенты производителя Becton Dickinson, USA). Выполнена количественная оценка клеток CD4⁺CD25⁺CD127⁺ (Treg), CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD95⁺ (Fas), CD3⁺HLA-DR⁺, Annexin V-FITC⁺7AAD⁺ (AnnV-FITC⁺7AAD⁺). Определение уровня IgG, специфического к фенолу, выполнено аллергосорбентным методом, содержание общего IgG — методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Проверка распределения нормальности выборки выполнена с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического значения ($M \pm m$). Проверку нулевых гипотез проводили по двухвыборочному критерию Стьюдента. Для изучения связи иммунного ответа с воздействием фенола рассчитывали отношение шансов (OR) и доверительный интервал для OR. Выполнен расчёт относительного риска (RR) и 95%-го до-

верительного интервала (95% ДИ). Уровень значимости, на котором проводилась проверка нулевых гипотез, принимался равным 0,05. Статистический анализ данных осуществляли с использованием пакета Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты

Результаты иммунологического исследования выявили, что у детей с повышенным уровнем фенола в крови статистически значимо ($p = 0,038–0,048$) в среднем в 1,4 раза увеличено содержание CD3⁺CD8⁺-клеток и CD19⁺-клеток (абсолютное число), а также процентное содержание CD3⁺CD95⁺-клеток и AnnexinV-FITC⁺7AAD⁺-клеток по сравнению с результатами, полученными у детей группы сравнения (см. таблицу). В группе наблюдения обнаружено статистически значимое ($p = 0,005–0,041$) превышение процентного и абсолютного содержания регуляторных клеток в 1,7 раза относительно аналогичных показателей группы сравнения. Установлено, что у детей с АтД и повышенным содержанием фенола в крови статистически значимо ($p = 0,047$) на 10% снижено количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулу белка HLA-DR II класса, по отношению к группе сравнения. У детей группы наблюдения установлено достоверное ($p = 0,01–0,044$) повышение концентрации общего IgG и IgG, специфического к фенолу, на 5 и 15% соответственно относительно результатов детей группы сравнения. Необходимо отметить, что у детей обеих групп среднегрупповое значение количества Treg, CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов, CD3⁺HLA-DR⁺-клеток и титра IgG, специфического к фенолу, было выше референтных значений. Отношение шансов указывает на связь гаптенной нагрузки с повышением процентного содержания CD95⁺-клеток у детей группы наблюдения $OR = 1,99$ (95% ДИ = $1,04–3,79$). Установлено, что у детей с АтД в условиях повышенной биоэкспозиции фенолом почти в полтора раза повышается относительный риск образования специфического к фенолу IgG ($RR = 1,46$; 95% ДИ = $1,1–1,93$), что является фактором дополнительной сенсибилизации организма.

Обсуждение

Значительная распространённость и достаточно устойчивая тенденция повышения заболеваемости atopическим дерматитом детского населения указывают на необходимость дальнейшего изучения иммунорегуляторных процессов при аллергопатологиях. Фенол относится к предикторам сдвига иммунного ответа при atopическом дерматите.

Принято считать, что нарушение соотношения субпопуляций Т-хелперов и дисбаланс системы регуляторных Т-клеток играют ключевую роль в развитии АтД. В настоящее время доказано активное участие Th1, Th2, Th17 и Th22 в патогенезе АтД [10]. Соотношение клеток с фенотипом CD3⁺CD4⁺ и секретируемых ими цитокинов зависит от стадии болезни. В период обострения atopического дерматита наблюдается активация Th2/Th22- и Th17-лимфоцитов, в период хронизации процесса — иммунная активация Th1/Th17/Th22 с привлечением Th2-клеток [11, 12]. Также некоторые исследователи обнаружили, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов, секретируемых Th17, отмечается и при тяжёлом течении atopического дерматита [12]. Подтверждены реципрокные связи между Th17 и Treg. Особое значение в патогенезе АтД принадлежит регуляторным клеткам, реализующим супрессорные функции на Т-эффекторных лимфоцитах [11]. Treg оказывают выраженное угнетающее влияние на Т-хелперы 2-го порядка. При этом формируемый Th1-опосредованный противовоспалительный ответ обусловлен активностью Treg [13]. Повышение количества Treg обнаружено у пациентов с АтД [14], однако некоторые исследователи отметили снижение уровня регуляторных клеток при тяжёлом течении atopического дерматита [10]. Полагают, что разнонаправленное изменение содержания популяции Treg ассоциировано со степенью тяжести патологического процесса [10]. Результаты настоящего исследования подтверждают установленные ранее зарубежными авторами тенденции к возрастанию потребности контроллинга atopического воспалительного процесса за счёт повышения активности Treg и их противовоспалительного ответа, что отмечается и для условий дополнительных гаптеносредованных эффектов фенола. Продemonстрирована возможность Treg контролировать активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Обладая потенциалом секретируют гранзимы и перфорин, Treg (цитотоксическая функция) обеспечивает реализацию апоптоза в клетках-мишенях. Экспериментально доказана меньшая восприимчивость Th2 к запуску клеточной смерти, так как передача апоптогенного сигнала снижается (ингибируется) в результате α2,6-сиалирования гликопротеинов клеточной поверхности [15]. Чрезмерная активация Th2 играет ключевую роль в развитии atopического дерматита, между тем Th1-поляризация иммунного ответа с рекрутированием Th2-лимфоцитов является отличительной чертой хронизации atopического дерматита [11]. Результаты настоящего исследования подтвердили этот вывод. Особенностью иммунорегуляторных механизмов у детей группы наблюдения является увеличение содержания Т-лимфоцитов с регуляторной активностью и CD8⁺-лимфоцитов с цитотоксическим эффектом на фоне снижения процентного содержания эффекторных клеток с хелперной активностью.

HLA-DR известен как маркёр поздней активации Т-клеток. Показано, что HLA-DR преимущественно обнаруживается на поверхности Th1-клеток, но не на мембране Th2-клеток [16]. Однако некоторые авторы отмечают, что уровни экспрессии HLA-DR на Th1 и Th2 при atopическом дерматите не имели значимых различий [17]. Противоречивость представленных результатов объясняется использованием различных клеточных культур, отличными условиями эксперимента и др. Результаты ранее выполненных исследований показали вовлечённость CD3⁺HLA-DR⁺-клеток в патогенез atopического дерматита [16]. При этом функция HLA-DR всё ещё остаётся неопределённой, а научных данных, описывающих в полном объёме иммунорегуляторную роль молекулы, недостаточно.

Установлено, что гибель кератиноцитов с участием системы Fas/FasL является важнейшим звеном atopического дерматита [18]. Fas-рецептор обнаруживается на многих клетках, а FasL экспрессируется преимущественно на CD8⁺-лимфоцитах и в меньшей степени на субпопуляции CD4⁺-лимфоцитов, эпидермальных кератиноцитах. В физиологических условиях на кератиноцитах отмечается незначительное количество Fas и FasL, при этом их аномально высокая экспрессия наблюдается при АтД, токсическом эпидермальном некролизе. Современные научные данные указывают на участие системы Fas/FasL в активации внутриклеточного воспалительного сигнального каскада и стимуляции сигнального пути, контролирующего клеточную пролиферацию [18]. Очевидно, Fas-рецептор является не только инициатором клеточной смерти, но и выступает важным участником регуляции процессов пролиферации и восстановления. Результаты выполненного исследования сопоставимы с данными, представленными другими авторами. Так, снижение позднего маркёра активации HLA-DR на фоне повышения CD95-антигена и активации клеточной гибели лимфоцитов свидетельствует о настройке (перестройке) иммунорегуляторных механизмов и формировании адаптационных процессов в условиях гаптенной нагрузки у детей с atopическим дерматитом.

Клетки с фенотипом CD3⁺CD19⁺CD45⁺ (B2-лимфоциты) во вторичных лимфоидных органах дифференцируются в лимфоцитарные плазмциты, секретирующие специфические антитела с преобладанием изотипа IgG. Увеличение количества CD19⁺-лимфоцитов часто наблюдается при вялотекущем воспалительном процессе. Выполнение B2-клеткой специализированных функций обусловлено её микроокружением, однако механизмы переключения классов иммуноглобулинов до конца не установлены. Существует мнение, что специфические IgG-антитела способны выполнять превентивные функции для ограничения воспаления посредством перекрёстного взаимодействия с аллергеном и подавлять таким образом связывание последних с IgE [6, 9]. Предполагается, что основой патогенеза atopического дерматита является в первую очередь гиперпродукция реактинов IgE [3], между тем отдельные исследователи указывают на развитие АтД и без активного участия иммуноглобулина E [7]. В настоящем исследовании установлено, что у всех детей концентрация иммуноглобулина G, специфического к фенолу, была выше референтных значений, при этом в обеих группах среднее значение количества CD19⁺-клеток и титр общего IgG у всех детей определяется в диапазоне референтного интервала. Превышение уровня IgG, специфического к фенолу, общего IgG и CD19⁺-лимфоцитов обнаружено у детей группы наблюдения относительно аналогичных значений в группе сравнения. Полученные результаты подтверждают напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов в условиях повышенной биоэкспозиции фенолом у детей с хроническим течением atopического дерматита и в значительной степени сопоставимы с данными других авторов.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали, что у детей в группе наблюдения с диагнозом «atопический дерматит» (ремиссия) при максимальной разовой дозе 0,01632 мг/кг/сут (2,4 ПДК) и среднесуточной дозе аэрогенной экспозиции фенолом 0,00408 мг/кг/сут (0,6 ПДК) отмечено повышение содержания фенола в крови ($p = 0,033$). Особенностью иммунорегуляторного потенциала в данной выборке:

- дисбаланс субпопуляции клеток с эффекторной активностью, проявляющийся повышением CD8⁺-клеток (до 50%);
- увеличение количества Treg-лимфоцитов, супрессивные механизмы которых регулируют популяцию иммуноцитов (до 70%);
- ослабление поздних активационных процессов по критерию экспрессии молекулы HLA-DR II класса на Т-лимфоцитах (на 10%);

- усиление клеточной гибели, о чём свидетельствует повышение CD95⁺-лимфоцитов и Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-лимфоцитов (15 и 40% соответственно);
- интенсификация (индукция) по отношению к группе сравнения гуморального ответа, выражающаяся приростом числа CD19⁺-лимфоцитов (до 50%), титров общего IgG и специфического к фенолу IgG (в среднем на 10%), $p = 0,005–0,048$.

Результаты математического моделирования выявили статистически значимое повышение маркёров клеточной гибели и титра специфических к фенолу IgG-антител, ассоциированное с биоэкспозицией фенолом, что формирует риск развития негативных процессов у детей с АД, сопряжённым с данными эффектами ($OR = 1,99$, 95% ДИ = 1,04–3,79; $RR = 1,46$, 95% ДИ = 1,1–1,93). Таким образом, у детей группы наблюдения с atopическим

дерматитом формируется иммунологический фенотип, характеризующийся дисбалансом показателей иммунорегуляции и специфической сенсибилизации, а к биомаркерам эффекта повышенной биоэкспозиции фенолом следует отнести мембранные маркёры CD4CD25CD127⁺, HLA-DR, количество Annexin V-FITC⁺7AAD⁺-лимфоцитов и специфический к фенолу IgG, формирующий повышенный риск развития atopических реакций ($RR = 1,46$). Представленные результаты отражают особенности перестройки иммунного ответа у детей с atopическим дерматитом в условиях экспозиции фенолом и позволяют рекомендовать данные индикаторные показатели в качестве маркёров эффекта для задач идентификации и снижения риска формирования иммунорегуляторных нарушений у детей дошкольного возраста с atopическим дерматитом, экспонированных фенолом.

Литература

(п.п. 1, 3–5, 10–18 см. References)

2. Сердинская И.Н., Вахитов Х.М., Агафонова Е.В., Зайнетдинова Г.М. Предикторы развития atopического дерматита у детей раннего возраста. *Вятский медицинский вестник*. 2024; (2): 69–74. <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2024-2-69-74> <https://elibrary.ru/bbnok>
6. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Аэрогенная экспозиция никелем и фенолом и особенности иммунного ответа, опосредованного иммуноглобулинами класса Е и G. *Анализ риска здоровью*. 2023; (2): 160–7. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.2.16> <https://elibrary.ru/jcgrud>
7. Хамаганова И.В., Новожилова О.Л., Воронцова И.В. Эпидемиология atopического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 16(4): 21–5. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716421-25> <https://elibrary.ru/zgyutb>
8. Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности специфической сенсибилизации к гаптенам и иммунный статус у обучающихся различных возрастных групп. *Российский иммунологический журнал*. 2020; 23(2): 209–16. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-266-FOH> <https://elibrary.ru/tsvvtb>
9. Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности формирования специфической гаптенной сенсибилизации к фенолу у детей. *Анализ риска здоровью*. 2022; (1): 133–9. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.1.14> <https://elibrary.ru/bpiken>

References

1. Ma X., Xie Z., Zhou Y., Shi H. Prevalence and risk factors of atopical dermatitis in Chinese children aged 1–7 years: a systematic review and meta analysis. *Front. Public Health*. 2024; 12: 1404721. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1404721>
2. Serdinskaya I.N., Vakhitov Kh.M., Agafonova E.V., Zaynetdinova G.M. Predictors of atopical dermatitis in younger children. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2024; (2): 69–74. <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2024-2-69-74> <https://elibrary.ru/bbnok> (in Russian)
3. Choi Y.H., Huh D.A., Moon K.W. Exposure to biocides and its association with atopical dermatitis among children and adolescents: A population-based cross-sectional study in South Korea. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2024; 270: 115926. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115926>
4. Lin M.H., Chiu S.Y., Ho W.C., Chi K.H., Liu T.Y., Wang I.J. Effect of triclosan on the pathogenesis of allergic diseases among children. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2022; 32(1): 60–8. <https://doi.org/10.1038/s41370-021-00304-w>
5. 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; 20(1): 81. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00767-2>
6. 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; (2): 160–8. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.2.16>
7. Khamaganova I.V., Novozhilova O.L., Vorontsova I.V. Epidemiology of atopical dermatitis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017; 16(4): 21–5. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716421-25> <https://elibrary.ru/zgyutb> (in Russian)
8. Dolgikh O.V., Dianova D.G. Features of hapten specific sensitization and immune status in different student age groups. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2020; 23(2): 209–16. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-266-FOH> <https://elibrary.ru/tsvvtb> (in Russian)
9. Dolgikh O.V., Dianova D.G. Peculiarities detected in formation of specific hapten sensitization to phenol in children. *Health Risk Analysis*. 2022; (1): 123–9. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.1.14> <https://elibrary.ru/bvbxro>
10. Zhang D.J., Hao F., Qian T., Cheng H.X. Expression of helper and regulatory T-cells in atopical dermatitis: a meta-analysis. *Front. Pediatr.* 2022; 10: 777992. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.777992>
11. Meng J., Li Y., Fischer M.J.M., Steinhoff M., Chen W., Wang J. Th2 modulation of transient receptor potential channels: an unmet therapeutic intervention for atopical dermatitis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 696784. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.696784>
12. David E., Czarnecki T. The pathogenetic role of Th17 immune response in atopical dermatitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 23(5): 446–53. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000926>
13. Privitera G., Williams J.J., De Salvo C. The importance of Th2 immune responses in mediating the progression of gastritis-associated metaplasia to gastric cancer. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(3): 522. <https://doi.org/10.3390/cancers16030522>
14. Reefer A.J., Satinover S.M., Solga M.D., Lannigan J.A., Nguyen J.T., Wilson B.B., et al. Analysis of CD25hiCD4⁺ “regulatory” T-cell subtypes in atopical dermatitis reveals a novel T(H)2-like population. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121(2): 415–22.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.003>
15. Pinho S.S., Alves I., Gaifem J., Rabinovich G.A. Immune regulatory networks coordinated by glycans and glycan-binding proteins in autoimmunity and infection. *Cell Mol. Immunol.* 2023; 20(10): 1101–13. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01074-1>
16. Oba R., Isomura M., Igarashi A., Nagata K. Circulating CD3⁺HLA-DR⁺ extracellular vesicles as a marker for Th1/Tc1-type immune responses. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 6720819. <https://doi.org/10.1155/2019/6720819>
17. Zhou X., Jiang Y., Lu L., Ding Q., Jiao Z., Zhou Y., et al. MHC class II transactivator represses human IL-4 gene transcription by interruption of promoter binding with CBP/p300, STAT6 and NFAT1 via histone hypoacetylation. *Immunology*. 2007; 122(4): 476–85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02674.x>
18. Szymanski U., Cios A., Ciepiela M., Stankiewicz W. Cytokines and apoptosis in atopical dermatitis. *Postepy. Dermatol. Alergol.* 2021; 38(2): 1–13. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.88394>

Сведения об авторах

Дианова Дина Гумаровна, доктор мед. наук, доцент, ст. науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: dianovadina@rambler.ru

Долгих Олег Владимирович, доктор мед. наук, зав. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Information about the authors

Dina G. Dianova, DSc (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher, Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Public Health Risk Management, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0170-1824> E-mail: dianovadina@rambler.ru

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