

УДК 616.31-07:577.1

DOI: 10.14427/jipai.2019.4.82

Разводящая жидкость для аллергенов, содержащая фенол, индуцирует выделение миелопероксидазы в ротовую жидкость

Е.Ф. Мацко, Н.С. Аляхнович

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Phenol-containing allergen diluting fluid induces the release of myeloperoxidase into the oral fluid

E.F. Matsko, N.S. Aliakhnovich

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Цель исследования - оценить влияние разводящей жидкости для аллергенов на миелопероксидазную активность ротовой жидкости (МАРЖ) в сравнении с физиологическим раствором у пациентов с аллергопатологией и у здоровых людей.

Материалы и методы. 21 пациенту с хроническим аллергическим заболеванием (исследуемая группа), 22 клинически здоровым добровольцам с аллергическими реакциями в анамнезе (группа риска) и 22 - без отягощенного аллергоанамнеза (контрольная группа) проведен оральная провокационный тест (ОПТ) с 0,1 мл разводящей жидкости для неинфекционных аллергенов в концентрациях 1:10, 1:100. 15 участникам (8-ми пациентам и 7-ми здоровым добровольцам) была выполнена проба с 0,9% физиологическим раствором с целью контроля. Ротовую жидкость собирали натошак и через 40 минут после провокации. МАРЖ оценивали во всех образцах с помощью субстрат-хромогенной смеси. Всем участникам ставился кожный прик-тест с физиологическим раствором и разводящей жидкостью (1:10, 1:100).

Результаты. У 29% (6 из 21) пациентов обнаружен прирост уровня МАРЖ на разводящую жидкость (мин.+43,2%, макс.+67,0%), $M=19,1[7,5;30,8]$ который был значимо выше, чем в контрольной группе (мин.-19,4%, макс.+22,8%), $M=4,04[-0,5;8,6]$ ($p=0,01$). Среди группы риска значимое увеличение уровня МАРЖ обнаружено у 23% (5 из 22) участников (мин.+42,8%; макс.+49,0%), $M=12,7[3,5;21,8]$. Значения прироста уровня МАРЖ после провокации с разводящей жидкостью в исследуемой группе ($p_1<0,0001$), группе риска ($p_2=0,0008$) и контрольной группе ($p_3=0,001$) были значимо выше, чем с физиологическим раствором. После пробы с физиологическим раствором снижение уровня МАРЖ наблюдалось у 88% (7 из 8) пациентов с аллергическими заболеваниями и 71% (5 из 7) здоровых добровольцев. Кожный прик-тест с разводящей жидкостью был положительным у 1 участника группы риска, с физиологическим раствором - отрицательным у всех

Summary

Aim. To evaluate the effect of diluting fluid for allergens on oral fluid myeloperoxidase activity (OFMA) in comparison with saline solution in patients with allergic pathology and healthy people.

Materials and methods. 21 patients with established chronic allergic disease (study group), 22 clinically healthy volunteers with a history of allergic reactions (risk group), and 22 without burdened allergic history (control group) underwent an oral provocative test (OPT) with 0.1 ml of non-infectious allergens diluting fluid in concentration 1:10 and 1:100. 15 participants (8 patients and 7 healthy volunteers) underwent a test with 0.9% saline solution for control. Oral fluid was collected on an empty stomach and 40 minutes after provocation. OFMA was evaluated using a substrate-chromogenic mixture in all samples. Prick-test was made to all participants with saline solution and diluting fluid (1:10, 1:100).

Results. In 29% (6 out of 21) patients, there was an increase OFMA level after test with diluting fluid (min.+43.2%, max.+67.0%), $M=19.1[7.5;30.8]$ which was significant higher than in the control group $M=4.04[-0.5;8.6]$, ($p=0.01$). Among the risk group, a significant increase OFMA level was found in 23% (5 of 22) participants (min.+42.8%; max.+49.0), $M=12.7[3.5;21.8]$. The OFMA level growth after provocation with diluting fluid in the study group ($p_1<0.0001$), risk group ($p_2=0.0008$) and control group ($p_3=0.001$) were significantly higher than with saline solution. The test with saline solution decreases OFMA level in 88% (7 of 8) of allergic patients and 71% (5 of 7) of healthy volunteers. A skin prick test with a diluting fluid was positive in one case among the participants of the risk group, with saline solution - negative in all cases in the study.

Conclusions. OFMA level increases in 29% (6 out of 21) patients with chronic allergic diseases ($p=0,01$) and 23% (5 out of 22) people with an allergic history ($p=0,08$) after OPT with a phenol-containing allergen diluting fluid. In this case, saline solution causes a decrease OFMA level in 88% people with allergic pathology and in 71% healthy people.

участников исследования.

Выводы. После орального провокационного теста с разводящей жидкостью для аллергенов, содержащей фенол, у 29% (6 из 21) пациентов с хроническими аллергическими заболеваниями ($p=0,01$) и 23% (5 из 22) людей с отягощенным аллергоанамнезом ($p=0,08$) наблюдается прирост уровня МАРЖ. При этом физиологический раствор вызывает снижение уровня МАРЖ у 88% людей с аллергопатологией и у 71% здоровых людей. Прирост уровня МАРЖ после провокации с разводящей жидкостью среди пациентов с аллергопатологией ($p_1<0,0001$), людей с отягощенным аллергоанамнезом ($p_2=0,0008$) и здоровых людей ($p_3=0,001$) значимо выше, чем с физиологическим раствором. При проведении провокационных тестов рекомендуется разводить аллергены физиологическим раствором, так как он не содержит фенол и не вызывает значимого прироста уровня МАРЖ.

Ключевые слова

Разводящая жидкость, оральный провокационный тест, миелопероксидазная активность ротовой жидкости, кожный прик-тест, фенол.

Фенол (карболовая кислота) представляет собой твердые бесцветные кристаллы, плохо растворимые в воде (6,7 г в 100 мл воды), имеющие характерный запах. Основным источником его получения является каменноугольная смола. Фенол получают кумольным методом, гидролизом хлорбензола и плавлением солей аренсульфоновых кислот [1].

Карболовая кислота обладает антисептическими, бактерицидными и консервирующими свойствами, его производные широко используются в косметологии, фармации, химической и пищевой промышленности.

Фенольные производные применяются при дезинфекции помещений и белья, в парфюмерии (обуславливает стойкость запаха), входят в состав средств личной гигиены (зубная паста Colgate), присутствуют в солнцезащитных средствах [2, 3] и химических пилингах [4], обладая прижигающим действием.

Известно, их наличие в составе некоторых лекарственных средств (орасепт, фerezол – данные Реестра лекарственных средств Республики Беларусь), что повышает стабильность их структуры и увеличивает сроки использования.

Карболовая кислота входит в строительные материалы (лаки, краски, ДСП, ДВП), обуславливая специфический запах новой мебели [5]. Производное бисфенол А используется в производстве поликарбоната. Широко распространены листовые поликарбонат, из которого изготавливаются фасады, кровля, а также дорожные ограждения. Следует отметить, что из него делают

OFMA level increases after provocation with a diluting fluid among patients with allergic pathology ($p_1<0.0001$), people with a history of allergies ($p_2=0.0008$) and healthy people ($p_3=0.001$) is significantly higher than with saline solution. When conducting provocative tests, it is recommended to dilute allergens with saline solution, since it doesn't contain phenol and doesn't influence on OFMA level.

Key words

Diluting fluid, oral provocative test, oral fluid myeloperoxidase activity, skin prick test, phenol.

теплицы, применяющиеся в сельском хозяйстве. Выделяющиеся пары содержат соединения фенола, которые могут накапливаться в выращиваемых продуктах, а также поступать в организм ингаляционным путем. Данный материал легкий, прозрачный и гибкий, поэтому применяется при изготовлении компакт-дисков, компьютеров, автомобильных запчастей.

Производное карболовой кислоты бисфенол А обнаруживается в составе пищевых консервов и напитков, а также в детских игрушках и стоматологических материалах, что может оказывать негативное влияние как на взрослых, так и на детей [6].

При оценке концентрации производных бисфенола А и парадихлорбензола в моче матерей в 3-м триместре была выявлена её связь с развитием респираторных заболеваний у детей в раннем возрасте [7,8,9]. Также отмечается связь пренатального воздействия бисфенола А и повышение риска развития астмы и аллергических заболеваний у детей [10]. По данным других работ концентрация бисфенола А в моче беременных женщин влияет на вес и размеры окружности головы плода, а также связана со снижением индекса массы тела у девочек до 9 лет [11, 12].

Работы in vivo показали адипогенные эффекты бисфенола А. Отмечалось увеличение массы грызунов при рождении и в раннем возрасте при перинатальном воздействии бисфенола А (дозы 0,25-100 мкг/кг массы тела/день) в течение короткого времени [13, 14, 15].

Широкое применение моющих средств и средств личной гигиены, имеющих в составе производные фенола (триклозан, парадихлорбензол), могут способствовать повышению их концентрации в сточных водах, что может оказывать неблагоприятное воздействие на население [16, 17].

Исследования показали негативное влияние фенолов на развитие нервной, дыхательной системы и репродуктивное здоровье [18, 19]. Ранее описаны токсические реакции на фенольные соединения у детей с аутизмом (головные боли, нарушение сна, синдром хронической усталости) [20].

Фенол и его производные поступают различными путями в организм человека и достаточно быстро всасываются в легких, желудочно-кишечном тракте, а также через кожные покровы. Раствор фенола наносили на неповрежденную кожу свиней в дозе 500 мг/кг в течение 1/2,5 минут. Пиковые концентрации фенола в плазме были достигнуты уже через 1,75 часа после воздействия [15].

Особенно следует отметить, что фенол в качестве консерванта входит в состав водно-солевых экстрактов аллергенов, разводящей жидкости для неинфекционных аллергенов (Биомед имени И.И. Мечникова, Россия; «Севафарма», Чехия), которые применяются для диагностики и специфической иммунотерапии некоторых аллергических заболеваний.

В связи с этим, мы решили оценить влияние разводящей жидкости на местный иммунитет слизистой оболочки полости рта у людей с атопией и здоровых людей. Для этого мы определяли активность фермента биомаркера миелопероксидазы, выделяющегося при дегрануляции нейтрофилов слизистой оболочки полости рта после контакта со значимым аллергеном. По данным ряда исследований, изменение активности фермента позволяет диагностировать наличие или отсутствие гиперчувствительности к различным аллергенам [21, 22, 23].

Целью исследования было оценить влияние разводящей жидкости для аллергенов на миелопероксидазную активность ротовой жидкости (МАРЖ) в сравнении с физиологическим раствором у пациентов с аллергопатологией и у здоровых людей.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе аллергологического отделения УЗ «ВОКБ» в 2018-2020 годах. В ходе работы было обследовано 65 человек. Все участники заполняли информированное

согласие и опросник. В опроснике указывались аллергические реакции в анамнезе (на бытовые/эпидермальные/пыльцевые/лекарственные аллергены), а также отягощенная наследственность по аллергии.

По результатам анкетирования участники были разделены на 3 группы: исследуемая – пациенты с верифицированным по международным критериям аллергическим заболеванием (бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз, атопический дерматит), группа риска – добровольцы с аллергическими реакциями в анамнезе без установленного диагноза и контрольная группа – добровольцы без аллергической патологии (табл. 1).

Перед исследованием запрещались прием пищи (за 12 часов), чистка зубов, курение (за 12 часов), прием антигистаминных препаратов (за 10 суток), глюкокортикостероидов (за 14 суток) до пробы. Участникам выполнялся ОПТ с разводящей жидкостью для неинфекционных аллергенов (Биомед, Москва) в титрах 1:10, 1:100. Следует отметить, что в её составе присутствует фенол (3 г/л). Для получения вышеуказанных титров применялся физиологический раствор, с которым были поставлены пробы для контроля (табл. 2).

Методика ОПТ и оценки МАРЖ

За 10 минут до теста участники ополаскивали рот 10 мл питьевой воды, затем собирали по 2 мл ротовой жидкости (РЖ) в микропробирки. Далее слизистую ротовой полости орошали 0,1 л разводящей жидкости в указанных выше разведениях. Аналогично выполнялась проба с физиологическим раствором. Через 40 минут после провокации участники снова собирали по 2 мл РЖ. Собранную во всех пробах РЖ фильтровали с помощью нейлонового фильтра с последующим центрифугированием при 8000 об/мин в течение 10 минут.

Для оценки МАРЖ к 100 мкл РЖ до и после добавлялось по 100 мкл смеси тетраметилбензидина и перекиси водорода. Реакция останавливалась через 10 минут добавлением в каждую лунку 100 мкл стоп-реагента. Интенсивность окраски измерялась на спектрофотометре при длине волны 450 нм в единицах оптической плотности (ОП). Оценивалось изменение уровня МАРЖ для каждого обследованного по формуле (ОП после – ОП до) / ОП до * 100%.

Всем участникам ставился кожный прик-тест с разводящей жидкостью в аналогичных разведениях (1:10, 1:100). Для положительного контроля использовали 0,01% раствор гистамина, для от-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных

Показатели	Исследуемая группа (n=21)	Группа риска (n=22)	Контрольная группа (n=22)
Возраст, лет	30(22;44)	22(21;22)	22(21;22)
Пол, мужчины/женщины	7/14	5/17	4/18
Бронхиальная астма	9/21	0/22	0/22
Аллергический ринит	7/21	0/22	0/22
Поллиноз с риноконъюнк. синдромом	4/21	0/22	0/22
Атопический дерматит	1/21	0/22	0/22
Отягощенный анамнез по быт/эпид. аллергенам	10/21*	8/22*	0/22
Отягощенный анамнез по пыльцевым аллергенам	4/21*	2/22	0/22
Отягощенный анамнез по пищевым аллергенам	4/21*	7/22*	0/22
Отягощенный анамнез по лекарственным аллергенам	3/21	3/22	0/22
Отягощенный наследственный алергоанамнез	8/21	5/22	4/22

Примечание: * $p < 0,05$ достоверные различия групп с контрольной группой

Таблица 2. Варианты проведенных тестов

Вид теста, количество участников	Исследуемая группа (n=21)	Группа риска (n=22)	Контрольная группа (n=22)
ОПТ с разводящей жидкостью 1:10 (0,3 г/л фенола), человек	11	12	12
ОПТ с разводящей жидкостью 1:100 (0,03 г/л фенола), человек	10	10	10
Тест с 0,9% раствором NaCl, человек	8		7

рицательного – 0,9% ФР. На кожу предплечья капают исследуемый раствор, затем через каплю стерильным одноразовым скарификатором делается укол на глубину 1 мм без повреждения кровеносных сосудов. Через 20 секунд после укола капли снимаются стерильной салфеткой. Результат оценивали через 15 минут, тест считался положительным при наличии волдыря ≥ 3 мм.

По результатам исследования составлялась база данных в программе MS Excel, подсчет проводился с использованием программ Statistica 10,0. При оценке результатов применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Обработка данных проводилась критериями Стьюдента (t-test), Манна-Уитни (M-U).

Результаты и обсуждение

У 36% (4 из 11) пациентов после провокации с разводящей жидкостью в титре 1:10 был выявлен значимый прирост уровня МАРЖ (мин.+43,2%, макс.+67,0%), в титре 1:100 – в 20% случаев (2 из 10) (мин.+44,7%, макс.+62,1%). Общий достоверный прирост уровня МАРЖ среди исследуемой группы с 2-мя разведениями выявлен в 29% случаев и значимо выше, чем в контрольной группе

($p=0,01$) (рис. 1). В контрольной группе после ОПТ с разводящей жидкостью значимого прироста уровня МАРЖ не выявлено.

У 25% (3 из 12) участников группы риска выявлен значимый прирост уровня МАРЖ (мин.+42,8%, макс.+49,0%), после провокации с разводящей жидкостью в титре 1:10, в разведении 1:100 – в 20% случаев (мин.+49,2%, макс.+54,8%). Общий значимый прирост уровня МАРЖ среди группы риска с 2-мя разведениями выявлен в 23% случаев, но не достиг достоверных различий в сравнении с контрольной группой ($p=0,08$) (рис. 2).

При оценке уровня МАРЖ после ОПТ с разводящей жидкостью оптимальный порог прироста составил 20% при оптимальных - чувствительности Se 43%, специфичности Sp 96% и диагностической точности AUC 0,65 (ROC-анализ). Для повышения чувствительности метода порог прироста был увеличен до 40%.

Значения прироста уровня МАРЖ после провокации с разводящей жидкостью среди исследуемой группы ($p_1 < 0,0001$), группы риска ($p_2 = 0,0008$) и контрольной группы ($p_3 = 0,001$) были значимо выше, чем с физиологическим раствором (табл. 3).

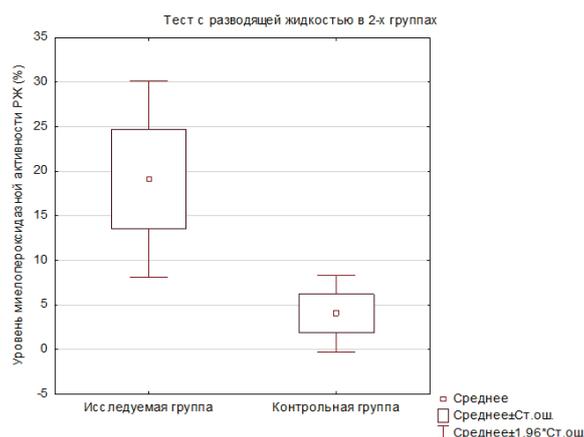


Рис. 1. Изменение уровня миелопероксидазной активности ротовой жидкости после теста с разводящей жидкостью в исследуемой (n=21) и контрольной (n=22) группах

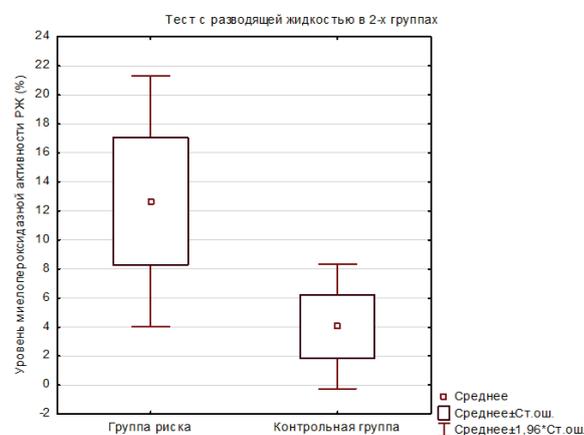


Рис. 2. Изменение уровня миелопероксидазной активности ротовой жидкости после теста с разводящей жидкостью в группе риска (n=22) и контрольной (n=22) группе

После пробы с физиологическим раствором снижение уровня МАРЖ наблюдалось у 88% (7 из 8) пациентов с аллергическими заболеваниями и 71% (5 из 7) здоровых добровольцев. У 3-х человек наблюдался прирост уровня МАРЖ на него, однако он не достиг значимого порогового процента (+5,5%, +12,2%, +15,1%). Это указывает на отсутствии дегрануляции клеток слизистой полости рта под действием физиологического раствора как у аллергиков, так и здоровых людей.

Кожные прик-тесты с разводящей жидкостью (1:10, 1:100) были отрицательны у исследуемой и контрольной группы. У всех участников была положительная проба на гистамин и отрицательная на физиологический раствор, что подтвердило достоверность проб. Результаты кожных прик-тестов без учета физиологического раствора представлены в табл. 4.

Размер волдыря на гистамин у пациентов был значимо больше, чем в контрольной группе

($p=0,0026$) и достоверно не различался с размером в группе риска ($p=0,23$). В группе риска размер волдыря на гистамин был значимо больше по сравнению с контрольной группой ($p=0,0034$). Размер гиперемии на гистамин в исследуемой группе был значимо больше, чем в группе риска ($p=0,03$) и контрольной группе ($p=0,024$).

Выявлена высокая прямая корреляции между размерами волдыря ($R=0,73$) и гиперемии ($R=0,75$) на гистамин у пациентов с аллергическими заболеваниями и группы риска.

При проведении кожного прик-теста среди группы риска выявлен 1 положительный результат на разводящую жидкость (размер волдыря с титром 1:10 - 5x5 мм, 1:100 - 5x4 мм). Также у этого участника был выявлен значимый прирост уровня МАРЖ +49,2% (1:100). По данным анамнеза выявлено, что данный участник использовал раствор «Орасепт» (1,4% раствор фенола) при обострении фарингита, тонзиллита на протяже-

Таблица 3. Средние значения прироста уровня миелопероксидазной активности в группах

Показатели	Исследуемая группа (n=21)	Группа риска (n=22)	Контрольная группа (n=22)	Контроль с физ. раствором (n=15)
Прирост МАРЖ	19,1*	12,7**	4,04***	-10
Среднее М [-ДИ;+ДИ], %	[7,5;30,8]	[3,5;21,8]	[-0,5;8,6]	[-33,9;15,1]

Примечание: *, **, *** – достоверные различия ($p < 0,05$) между приростом МАРЖ в исследуемой группе, группе риска и контрольной группе в сравнении с контрольными пробами (физ. раствор)

Таблица 4. Результаты кожных прик-тестов с гистамином и разводящей жидкостью у обследованных лиц

№/ мм	Исследуемая группа (n=21)			Группа риска (n=22)			Контрольная группа (n=22)		
	Гистамин (волдырь)	Гистамин (гиперемия)	Разв. жидкость (волдырь)	Гистамин (волдырь)	Гистамин (гиперемия)	Разв. жидкость (волдырь)	Гистамин (волдырь)	Гистамин (гиперемия)	Разв. жидкость (волдырь)
1.	7x8	19x18	отр.	6x6	14x15	отр.	5x5	15x15	отр.
2.	8x8	15x15	отр.	3x5	14x14	отр.	5x4	нет	отр.
3.	8x7	22x18	отр.	8x6	17x15	отр.	6x6	20x16	отр.
4.	6x5	19x15	отр.	5x5	17x18	отр.	6x5	нет	отр.
5.	9x10	20x19	отр.	4x4	нет	отр.	4x5	17x18	отр.
6.	5x4	14x13	отр.	3x5	нет	отр.	5x4	19x14	отр.
7.	7x9	21x17	отр.	6x7	18x14	отр.	5x4	19x15	отр.
8.	4x5	18x17	отр.	5x6	13x17	отр.	4x5	16x15	отр.
9.	8x9	25x21	отр.	5x4	14x17	отр.	4x3	15x16	отр.
10.	6x6	16x16	отр.	7x7	20x19	отр.	3x3	нет	отр.
11.	8x6	19x19	отр.	5x6	13x14	отр.	6x5	17x18	отр.
12.	7x4	16x16	отр.	7x8	14x19	отр.	5x4	нет	отр.
13.	4x6	17x13	отр.	4x4	12x12	отр.	5x5	19x14	отр.
14.	8x9	24x21	отр.	7x6	14x16	отр.	6x5	нет	отр.
15.	3x3	нет	отр.	5x6	15x17	отр.	5x7	17x20	отр.
16.	5x6	18x14	отр.	5x5	14x14	отр.	3x5	17x19	отр.
17.	5x5	15x15	отр.	6x7	15x16	отр.	3x4	нет	отр.
18.	8x7	13x17	отр.	8x8	19x20	отр.	6x5	14x15	отр.
19.	5x5	13x14	отр.	4x6	11x13	отр.	5x5	13x14	отр.
20.	6x4	14x18	отр.	5x6	14x15	отр.	7x5	17x19	отр.
21.	8x8	20x18	отр.	6x6	17x15	отр.	3x3	15x16	отр.
22.				4x5	15x15	5x5 (1:10) 5x4 (1:100)	4x3	нет	отр.

нии последнего года. Вероятно, положительный прик-тест указывает на немедленную дегрануляцию базофилов и тучных клеток кожи, а наличие прироста МАРЖ – на нейтрофил-опосредованную реакцию слизистой оболочки полости рта под действием разводящей жидкости.

Учитывая значимый прирост уровня МАРЖ при отрицательных результатах кожных прик-тестов, вероятно неспецифическая гиперчувствительность слизистой оболочки полости рта на разводящую жидкость у остальных участников исследования.

На основании полученных результатов не рекомендуется использовать разводящую жидкость

для разведения аллергенов в провокационных тестах (вероятность ложноположительного результата среди аллергиков – 29%). В свою очередь физиологический раствор является универсальным растворителем, который не вызывает значимого повышения уровня активности миелопероксидазы и может использоваться в различных провокационных пробах, в том числе и с целью контроля.

Выводы

1. После орального провокационного теста с разводящей жидкостью для аллергенов, содержащей

фенол, у 29% (6 из 21) пациентов с хроническими аллергическими заболеваниями ($p=0,01$) и 23% (5 из 22) людей с отягощенным аллергоанамнезом ($p=0,08$) наблюдается прирост уровня миелопероксидазной активности ротовой жидкости. При этом физиологический раствор вызывает снижение уровня активности миелопероксидазы ротовой жидкости у 88% людей с аллергопатологией и у 71% здоровых людей.

2. Прирост уровня миелопероксидазной активности ротовой жидкости после провокации

с разводящей жидкостью среди пациентов с аллергопатологией ($p_1 < 0,0001$), людей с отягощенным аллергоанамнезом ($p_2 = 0,0008$) и здоровых людей ($p_3 = 0,001$) значительно выше, чем с физиологическим раствором.

3. При проведении провокационных тестов рекомендуется разводить аллергены физиологическим раствором, так как он не содержит фенол и не вызывает значимого прироста уровня миелопероксидазной активности ротовой жидкости.

Литература

1. Харлампович Г.Д., Чуркин Ю.В. Фенолы. М., Химия. 1974: 376 с.
2. Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ et al. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(7): 935-943.
3. Guo Y, Kannan K. A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure. *Environ Sci Technol.* 2013; 47(24): 14442-14449.
4. Chen X, Wang S, Yang M et al. Chemical peels for acne vulgaris: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2018; 8(4): e019607.
5. Ho DX, Kim K, Sohn JR et al. Emission Rates of Volatile Organic Compounds Released from Newly Produced Household Furniture Products Using a Large-Scale Chamber Testing Method. *Scientific World Journal.* 2011; 11: 1597-1622.
6. Buckley JP, Quirós-Alcalá L, Teitelbaum SL et al. Associations of prenatal environmental phenol and phthalate biomarkers with respiratory and allergic diseases among children aged 6 and 7 years. *Environ Int.* 2018; 115: 79-88.
7. Gascon M, Casas M, Morales E et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2015; 135: 370-378.
8. Vernet C, Pin I, Giorgis-Allemand L et al. In utero exposure to select phenols and phthalates and respiratory and health in five-year-old boys: a prospective study. *Environ Health Perspect.* 2017; 125: 097006.
9. Robinson L, Miller R. The impact of bisphenol A and phthalates on allergy, asthma, and immune function: a review of latest findings. *Curr Environ Health Rep.* 2015; 2: 379-387.
10. Zhou A, Chang H, Huo W et al. Prenatal exposure to bisphenol A and risk of allergic diseases in early life. *Pediatr Res.* 2017; 81: 851-856.
11. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA et al. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 675-680.
12. Harley KG, Aguilar Schall R, Chevrier J et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and body mass index in childhood in the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect.* 2013; 121: 514-520.
13. Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A et al. Perinatal exposure to bisphenol A alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect.* 2009; 117: 1549-1555.
14. Masuno H, Iwanami J, Kidani T et al. Bisphenol a accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci.* 2005; 84: 319-327.
15. Hu P, Chen X, Whitener RJ et al. Effects of parabens on adipocyte differentiation. *Toxicol Sci.* 2013; 131: 56-70.
16. Kotowska U, Kapelewska J, Sturgulewska J. Determination of phenols and pharmaceuticals in municipal wastewaters from Polish treatment plants by ultrasound-assisted emulsification-microextraction followed by GC-MS. *Environ Sci Pollut Res.* 2014; 21: 660-673.
17. Chris D. Pharmaceutical contaminants of emerging concern in the environment. *Environmental Toxicology and Chemistry.* 2013; 32(8): 1683-1684.
18. Braun JM, Just AC, Williams PL et al. Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2013; 24(5): 459-466.
19. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol.* 2013; 42: 132-155.
20. Безгодова А.А., Злоказова М.В. Этиопатогенез расстройств аутистического спектра: современные аспекты проблемы. *Вятский медицинский вестник.* 2015; 2: 25-28.
21. Карпук И.Ю., Новиков Д.К. Увеличение уровня миелопероксидазы в ротовой жидкости после орально-буккальной провокации с компонентами стоматологических материалов у пациентов с их непереносимостью. *Рос. иммунол. журн.* 2017; 11(4): 57-64.
22. Щурок И.Н. Биомаркеры ротовой жидкости после провокационной орально-фарингеальной пробы с аллергеном для диагностики атопической бронхиальной астмы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2018; 4: 70-81.
23. Аляхнович Н.С., Новиков Д.К. Красители в лекарствах и пищевых продуктах – потенциальные иммуномодуляторы. *Медицинская иммунология.* 2019; 21(2): 312-322.

Сведения об авторах:

Мацко Елена Францевна - аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. Аляхнович Наталья Сергеевна - к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.

Адрес для корреспонденции: 210602 Витебск, пр. Фрунзе, 27. тел. (0212) 57-53-80.

Поступила 17.10.2019 г.