

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco133608>

# Гендерные различия сенсibilизации к формальдегиду у городских подростков с наследственным химическим воздействием

Л.Б. Маснавиева, Н.В. Ефимова, И.В. Кудаева, О.М. Журба

Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Ангарск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Число лиц (в том числе детей) с сенсibilизацией и аллергией ежегодно увеличивается. На возникновение аллергопатологии может влиять не только внешнее воздействие на детский организм, но и экспозиция родителей химическими соединениями в период, предшествующий рождению, а также пол ребёнка.

**Цель.** Выявление гендерных различий сенсibilизации к формальдегиду у подростков с наследственным химическим воздействием, проживающих в промышленных городах.

**Методы.** Проведено анкетирование 800 юношей и девушек, проживающих в условиях различной ингаляционной нагрузки формальдегидом, родители которых в предгестационный период контактировали или не контактировали с химическим фактором (в зависимости от рода деятельности). У 340 подростков, которые соответствовали критериям исследования, определены сывороточные концентрации общего иммуноглобулина E (Ig E), содержание формальдегида в моче, проведена оценка сенсibilизации к формальдегиду по реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с этим соединением, рассчитаны персонализированные индексы опасности воздействия формальдегида ( $HQ_{fa}$ ).

**Результаты.** Установлено, что у 89,7% исследуемых концентрация формальдегида в моче превышала референсные значения. Повышенное содержание Ig E чаще отмечено в группе юношей-подростков, чем в группе девушек (35,4 и 21,9% соответственно). При химическом наследственном отягощении концентрация Ig E у мальчиков с  $HQ_{fa} \geq 1$  была наибольшей [70,0 (4,0–138,9) мЕд/мл] и при этом в 3,8 раза выше, чем у девочек [18,5 (1,8–53,4) мЕд/мл]. Доля лиц с изменённой РТМЛ среди юношей с  $HQ_{fa} < 1$  была выше в группе подростков, чьи родители работали во вредных условиях труда (66,7%), по сравнению со сверстниками без наследственного химического воздействия (13,3%). Среди девушек с  $HQ_{fa} \geq 1$ , которые имели химическое наследственное воздействие, частота отклонения РТМЛ была в 3 раза выше (66,7%), чем у тех, у кого это воздействие отсутствовало (22,8%). У юношей с  $HQ_{fa} \geq 1$ , чьи родители не имели производственного контакта с химическими соединениями, отмечен в 3 раза более высокий относительный риск возникновения сенсibilизации к формальдегиду, чем у девушек с той же химической нагрузкой [OR (CI) = 3,01 (1,32–6,88)].

**Заключение.** Среди юношей 14–17 лет признаки сенсibilизации к формальдегиду отмечаются чаще, чем среди девушек этого же возраста. Наличие гендерных различий в сенсibilизации организма подростков к поллютантам подтверждает необходимость учёта половой принадлежности для разработки диагностических, профилактических и лечебных мероприятий с целью предотвращения развития аллергопатологии и сохранения здоровья населения.

**Ключевые слова:** подростки; предгестационное химическое воздействие; сенсibilизация; иммуноглобулин E; реакция торможения миграции лейкоцитов; формальдегид.

## Как цитировать:

Маснавиева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудаева И.В., Журба О.М. Гендерные различия сенсibilизации к формальдегиду у городских подростков с наследственным химическим воздействием // Экология человека. 2023. Т. 30, № 4. С. 275–285. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco133608>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco133608>

# Gender differences in sensitization to formaldehyde among urban adolescents in relation to parental chemical exposure

Liudmila B. Masnavieva, Natalia V. Efimova, Irina V. Kudaeva, Olga M. Zhurba

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The burden of sensitization and allergies increases every year. The development of allergopathology can be influenced by various external factors, including the exposure of parents to chemical compounds with the subsequent impact on the child's health.

**AIM:** to identify gender differences in sensitization to formaldehyde among adolescents of industrial cities in relation to parental chemical exposure.

**METHODS:** A cross-sectional survey was conducted on a sample of 800 adolescents who were exposed to varying levels of formaldehyde inhalation. We assessed the serum levels of total immunoglobulin E (IgE) and the concentration of formaldehyde in urine among 340 participants who met the inclusion criteria. Additionally, the sensitization to formaldehyde was evaluated using the leukocytes migration inhibition test (LMIT) with this compound. Furthermore, the personalized hazard indices ( $HQ_{fa}$ ) of formaldehyde exposure were calculated.

**RESULTS:** Urine formaldehyde concentration exceeded the reference values in 89.7% of the study participants. Elevated concentrations of IgE were more common among boys (35.4% vs. 21.9%). The highest concentrations of IgE [70.0 (4.0–138.9) mU/ml] were observed in boys with  $HQ_{fa} \geq 1$  with the history of parental chemical exposure. It was 3.8 times as high as in girls [18.5 (1.8–53.4) mU/ml]. The proportion of boys with altered LMIT and  $HQ_{fa} < 1$  was greater in the group of adolescents with exposed parents (66.7%) compared to 13.3% among their counterparts with unexposed parents. The proportion of LMIT alterations in girls with  $HQ_{fa} \geq 1$  was 66.7% with exposed parents which is 3 times higher as high as among girls with unexposed parents (22.8%). The relative risk of sensitization to formaldehyde in boys with  $HQ_{fa} \geq 1$ , whose parents had no pre-conceptional industrial contact with chemical compounds, was 3 times as high as in girls [OR (CI) = 3.01 (1.32–6.88)] under the same chemical load.

**CONCLUSION:** The prevalence of formaldehyde sensitization was greater among adolescent boys compared to girls. Pre-gestational parental chemical exposure was not associated with sensitization levels in regression analysis. This finding highlights the importance of considering variations in adolescent body sensitization to pollutants when developing diagnostic, preventive, and therapeutic strategies with the further going aim to reduce the burden of allergopathology and contribute to better health of the population.

**Keywords:** teenagers; pre-gestational chemical exposure; sensitization; immunoglobulin E; leukocytes migration inhibition test; formaldehyde.

## To cite this article:

Masnavieva LB, Efimova NV, Kudaeva IV, Zhurba OM. Gender differences in sensitization to formaldehyde among urban adolescents in relation to parental chemical exposure. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(4):275–285. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco133608>

Received: 22.01.2023

Accepted: 24.05.2023

Published online: 18.07.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

С каждым годом увеличивается число лиц, страдающих той или иной формой аллергопатологии, которая снижает качество жизни индивида и негативно влияет на здоровье населения в целом [1]. В последнее время аллергия и сенсибилизацию вызывают не только пищевые аллергены, пыль, пыльца растений, шерсть и перхоть животных, но и химические соединения, в том числе поллютанты воздушной среды, к которым относятся формальдегид, фенол, бенз(а)пирен и другие [2]. Загрязнение воздушной среды этими поллютантами влияет на иммунную систему, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов, специфических аутоантител, а также ассоциировано с аллергопатологией у взрослых и детей [3, 4]. Источниками формальдегида являются строительные и отделочные материалы, выхлопные газы двигателей автомобилей, табачный дым. Установлено, что у более чем 60% лиц, имеющих сенсибилизацию к аллергенам, которые содержатся в воздухе, впоследствии развивается аллергия [5]. При аллергических заболеваниях очень часто отмечается повышение концентрации иммуноглобулина E (Ig E) [6]. В большинстве случаев содержание общего Ig E коррелирует с концентрацией аллерген-специфических Ig E [7]. Важно, что специфические Ig E могут определяться в крови уже при начальных признаках сенсибилизации к аллергенам, когда патология ещё не манифестировалась. Несмотря на многочисленные данные, свидетельствующие о влиянии загрязнения воздушной среды на здоровье населения, до сих пор остаются неясными среднесрочные и долгосрочные последствия воздействия химических поллютантов в раннем возрасте и механизмы их реализации.

Доказано, что воздействие негативных факторов (экспозиция химическими соединениями, курение, употребление алкоголя) на родительское поколение не только в период беременности матери оказывает влияние на здоровье потомков, увеличивая риск возникновения у них различных заболеваний, включая аллергические [8, 9]. Установлено также, что воздействие химических соединений при профессиональной деятельности родителей, в том числе отцов, приводит к снижению адаптационных возможностей организма, увеличению частоты аллергопатологии у их детей [10]. У детей работников предприятий химической промышленности, где в воздухе рабочей зоны присутствуют бутанол, диметиламин, метил-третбутиловый эфир, предельные углеводороды, чаще встречаются хронические заболевания верхних дыхательных путей и аллергопатология [11].

В настоящее время установлено, что существуют гендерные различия в распространённости аллергических заболеваний. Так, у мальчиков астма встречается чаще, чем у девочек, однако после полового созревания ситуация меняется на противоположную, что обусловлено изменениями уровней половых гормонов [12, 13].

Считается, что под действием эстрогена и пролактина на T- и B-лимфоциты и дендритные клетки происходит иммунная активация [14]. Однако некоторые пренатальные события могут усиливать или ослаблять гендерные различия в иммунных реакциях в детстве или на протяжении всей жизни.

**Цель.** Установить гендерные различия сенсибилизации к формальдегиду у подростков с наследственным химическим воздействием, проживающих в промышленных городах.

## МЕТОДЫ

Проведено кросс-секционное исследование с участием подростков и их родителей, проживающих в промышленных городах, в которых градообразующими являются предприятия химической и нефтехимической промышленности. Программа обследования одобрена решением этического комитета Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований и полностью соответствует принципам, заложенным в Хельсинкской декларации (2013).

На первом этапе выполнено анкетирование 800 подростков (14–17 лет) и их родителей. Форма анкеты, состоящей из 43 вопросов, разработана в Восточно-Сибирском институте медико-экологических исследований научным сотрудником лаборатории эколого-гигиенических исследований, к.м.н. О.Ю. Катильской и врачом-аллергологом, к.м.н. Е.А. Бейгель. Включены блоки вопросов про семейный аллергоанамнез, лор-патологию, благоустройство жилья, наличие в нём аллергенов, вредные привычки членов семьи, работу родителей, здоровье ребёнка и профилактику заболеваний, прогулки, занятия спортом. Письменное согласие на участие в исследовании дали 414 семей, соответствовавших критериям включения (с детьми-школьниками, обучающимися по месту жительства и проживающими на исследуемой территории с момента рождения).

На следующем этапе из проекта исключили 35 подростков с признаками острых респираторных заболеваний, выявленных при осмотре оториноларингологом, и 19 — по результатам клинических лабораторных исследований. В дальнейшую работу были включены 360 старшеклассников (юноши — 43,6%, девушки — 56,4%).

Информация о качестве атмосферного воздуха изучаемых территорий получена по данным стационарных постов наблюдений Росгидромета о содержании загрязнителей в воздухе. Исследование проведено в четырёх общеобразовательных школах, приближенных к постам наблюдения Росгидромета на расстояние 0,6–1,1 км.

Определение концентраций формальдегида в воздухе жилых и учебных помещений осуществляли сотрудники Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований. Качество воздушной среды анализировали в учебных и компьютерных классах, спортивных залах.

Всего было взято 249 проб. Среднее за учебный год содержание формальдегида в воздушной среде общеобразовательных учреждений варьировало от 0,0001 до 0,086 мг/м<sup>3</sup>, в жилых помещениях — от 0,0005 до 0,0077 мг/м<sup>3</sup>, в атмосферном воздухе — от 0,0001 до 0,0057 мг/м<sup>3</sup> (референсные значения хронического ингаляционного воздействия составляют 0,003 мг/м<sup>3</sup>). При расчёте ингаляционной химической нагрузки формальдегидом и коэффициента опасности (HQ<sub>fa</sub>) его воздействия на организм подростков за основу была взята формула оценки суточных доз при ингаляционном воздействии веществ, использованная ранее в наших работах [15], которую дополнили информацией о содержании поллютанта в воздушной среде помещений, а также персонифицированными данными обследуемых.

Наличие производственно-обусловленной химической нагрузки в предгестационный период у родительского поколения оценивали по данным опроса об их профессиональной деятельности и по содержанию химических соединений в воздухе рабочей зоны на основании материалов исследований, выполненных сотрудниками Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований, и данных производственного контроля [11, 16].

Деление на группы осуществлялось по гендерному признаку: группа I — лица мужского пола, группа II — женского. В каждой группе выделены школьники, чьи родители являлись работниками предприятий химического и нефтехимического комплексов и имели производственный контакт с химическими веществами, а также подростки, родители которых в предгестационный период не работали во вредных условиях. Деление на подгруппы осуществляли в зависимости от значений HQ<sub>fa</sub>: HQ<sub>fa</sub> < 1; HQ<sub>fa</sub> ≥ 1. Подгруппы мальчиков без наследственного химического отягощения с HQ<sub>fa</sub> < 1 и HQ<sub>fa</sub> ≥ 1 состояли из 42 и 60 человек соответственно, с наследственным отягощением — из 26 и 29 юношей с HQ<sub>fa</sub> < 1 и HQ<sub>fa</sub> ≥ 1 соответственно. Аналогичные подгруппы девушек включали по 74 и 69, 31 и 29 старшеклассниц соответственно.

В качестве маркера воздействия формальдегида на организм подростков выбрано его содержание в моче. Концентрацию формальдегида определяли с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии на обращёно-фазном сорбенте в изократическом режиме на жидкостном хроматографе «Стайер» («Аквилон НПК», Россия) с ультрафиолетовым детектором. Концентрацию формальдегида в моче рассчитывали с использованием метода абсолютной градуировки. Нижний предел обнаружения формальдегида в моче составил 3,0 нмоль/л, референсный диапазон — 0–70 нмоль/л. Содержание Ig E в сыворотке крови, которое использовали для оценки аллергической настроенности организма подростков, определяли методом иммуноферментного анализа при помощи набора реагентов Total Ig E (ХЕМА Со., Ltd, Германия). Индекс миграции (ИМ) в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с формальдегидом применяли

для выявления сенсibilизации. В РТМЛ использовали лейкоциты крови, в качестве хемокинетического фактора служил формальдегид, положительного контроля — фитогемагглютинин, отрицательного контроля — культуральная среда. В соответствии с инструкцией производителей реагентов референсным для Ig E является диапазон 1,3–70,0 мЕд/мл. Для РТМЛ оптимальные значения ИМ находятся в интервале 0,80–1,20.

**Статистическая обработка** результатов выполнена с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. При сравнении количественных показателей использовали U-критерий Манна–Уитни, качественных показателей — критерий  $\chi^2$ . Результаты представлены в виде медианы с 25- и 75-м перцентилями (Me [Q25; Q75]) и процентов с 95% доверительным интервалом (CI) соответственно. Значения HQ<sub>fa</sub> указаны в виде среднего арифметического и его ошибки (M±m). Для корреляционного анализа применяли ранговую корреляцию Спирмена (R). Относительный риск оценивали по значению отношения шансов (OR) с 95% CI, зависимости между показателями выявляли при помощи нелинейной регрессии. Различия считали статистически значимыми в случаях, когда уровень значимости был меньше 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Известно, что в сигаретном дыме содержатся вредные химические соединения, включая формальдегид, которые поступают в организм при курении. С учётом данного факта проведена оценка встречаемости курящих лиц в обследованных группах. Установлено, что частота курения (учитывали активное и пассивное курение) среди юношей значимо не отличалась от таковой в группе девушек и составила соответственно 57 и 46% ( $p=0,09$ ) для лиц без наследственного химического отягощения, а для подростков, чьи родители работали во вредных условиях труда, — 62 и 48% ( $p=0,13$ ). Поскольку частота курящих в группах сопоставима и вклад формальдегида сигаретного дыма в ингаляционную нагрузку в группах равнозначен, данный фактор далее не учитывался.

При расчёте индивидуальных HQ<sub>fa</sub> воздействия на организм подростков установлено, что их значения находились в диапазоне от 0,60 до 1,76. Среднее значение HQ<sub>fa</sub> для общей выборки составило 1,18±0,02, в группе юношей — 1,21±0,04, для девушек — 1,15±0,03. Анализ содержания формальдегида в моче и встречаемости его повышенных концентраций не выявил значимых различий в зависимости от пола подростков (табл. 1). У 89,7% школьников содержание данного соединения в моче превышало референсные значения (70 нмоль/л). Средний уровень экскреции формальдегида у мальчиков с HQ<sub>fa</sub> < 1 составил 158,0 (106,5–216,2) нмоль/л, с HQ<sub>fa</sub> ≥ 1 — 150,3 (107,7–197,9) нмоль/л; у девочек с HQ<sub>fa</sub> < 1 — 151,0 (111,5–188,6) нмоль/л, с HQ<sub>fa</sub> ≥ 1 — 138,7 (91,4–187,3) нмоль/л. Статистически значимых

**Таблица 1.** Содержание формальдегида и встречаемость его повышенных концентраций в моче подростков**Table 1.** Median urine formaldehyde concentrations and proportions of its elevated concentrations in adolescents

Показатель Indicator	Подгруппы Subgroups	Без наследственного отягощения No parental chemical exposure			С наследственным отягощением With parental chemical exposure		
		Группа I Group 1	Группа II Group 2	<i>p</i>	Группа I Group 1	Группа II Group 2	<i>p</i>
Содержание формальдегида, нмоль/л, Me [Q25; Q75] Formaldehyde concentration, nmol/l, Me [Q25; Q75]	Все   All	132,6 [106,3; 201,9]	157,3 [109,9; 187,9]	0,84	147,3 [110,4; 211,9]	146,2 [110,2; 193,6]	0,55
	HQ <sub>fa</sub> <1	132,6 [106,3; 209,5]	163,4 [119,8; 188,6]	0,85	147,3 [106,6; 226,2]	158,9 [112,0; 195,8]	0,80
	HQ <sub>fa</sub> ≥1	135,3 [96,4; 186,6]	128,9 [91,4; 187,3]	0,94	167,9 [128,4; 198,1]	142,8 [91,9; 142,9]	0,61
Частота повышенных концентраций, % (95% CI) Proportion of elevated concentrations, % (95% CI)	Все   All	86,0 (44,9–100,0)	91,0 (84,2–97,8)	0,15	86,0 (75,9–96,1)	84,0 (69,6–98,4)	0,41
	HQ <sub>fa</sub> <1	88,0 (75,3–100,0)	97,0 (91,6–100,0)	0,16	95,0 (85,2–100,0)	85,0 (69,4–100,0)	0,30
	HQ <sub>fa</sub> ≥1	85,0 (69,4–100,0)	83,0 (69,3–96,7)	0,85	100,0 (100,0–100,0)	80,0 (44,9–100,0)	0,19

Примечание: *p* — уровень статистической значимости различий значений между группами I и II.

Note: *p* — level of statistical significance for the difference between groups 1 and 2.

различий при сравнении среднегрупповых показателей не зарегистрировано.

В результате межгруппового сравнения значений Ig E и ИМ установлено, что при наличии химического наследственного отягощения концентрация Ig E у мальчиков с HQ<sub>fa</sub> ≥1 была выше, чем у девочек. В то же время у подростков, не имеющих наследственного отягощения, различалась РМТЛ к формальдегиду: у юношей ИМ был выше по сравнению с девушками. Различия ИМ были выявлены в целом для групп без наследственного химического отягощения и в случаях с HQ<sub>fa</sub> <1 (табл. 2). Различий в содержании Ig E и значениях ИМ в группах I и II в зависимости

от наследственной химической нагрузки не установлено. При наличии наследственного химического отягощения отмечалась лишь тенденция к повышению концентрации Ig E у юношей и снижению ИМ у девушек по сравнению с группами без отягощения (*p*=0,05 и *p*=0,06 соответственно).

Оценка встречаемости отклонения Ig E от референсных уровней выявила, что среди юношей доля лиц с повышенным содержанием этого показателя была выше, чем среди девушек [35,37 (27,67–41,13)% и 21,92 (19,97–27,83)% соответственно, *p*=0,01]. Однако при делении на подгруппы в зависимости от наследственного отягощения и уровня ингаляционной химической нагрузки

**Таблица 2.** Показатели сенсбилизации организма подростков с наследственным химическим грузом, проживающих в условиях загрязнения воздушной среды, Me [Q25; Q75]**Table 2.** Indicators of sensitization by parental chemical exposure among adolescents in a town with air pollution, Me [Q25; Q75]

Показатель Indicator	Подгруппы Subgroups	Без наследственного отягощения No parental chemical exposure			С наследственным отягощением With parental chemical exposure		
		Группа I   Group 1	Группа II   Group 2	<i>p</i>	Группа I   Group 1	Группа II   Group 2	<i>p</i>
Ig E, мЕд/мл Ig E, mU/ml	Все   All	26,29 [3,38; 84,24]	26,17 [4,23; 54,82]	0,70	48,82 [8,12; 134,73]	27,87 [4,94; 81,93]	0,12
	HQ <sub>fa</sub> <1	14,02 [6,30; 67,06]	26,29 [11,78; 53,82]	0,15	28,61 [8,86; 105,1]	44,01 [20,59; 100,18]	0,16
	HQ <sub>fa</sub> ≥1	37,28 [2,41; 88,32]	25,06 [1,66; 84,75]	0,15	70,0 [4,01; 138,87]	18,51 [1,77; 53,36]	0,02
Индекс миграции Migration index	Все   All	1,00 [0,88; 1,19]	0,94 [0,83; 1,05]	0,03	0,95 [0,77; 1,21]	0,89 [0,65; 1,21]	0,37
	HQ <sub>fa</sub> <1	0,96 [0,91; 1,08]	0,84 [0,64; 0,94]	0,02	0,86 [0,75; 0,97]	0,71 [0,49; 0,84]	0,55
	HQ <sub>fa</sub> ≥1	1,03 [0,85; 1,23]	0,97 [0,87; 1,07]	0,24	0,95 [0,87; 1,21]	1,05 [0,69; 1,32]	0,85

Примечание: *p* — уровень статистической значимости различий значений при сравнении групп I и II.

Note: *p* — level of statistical significance for the difference between groups 1 and 2.

на организм подростков наблюдались только тенденции к различиям ( $p=0,09$  и  $p=0,07$ ). Наиболее часто повышенные концентрации Ig E встречались в подгруппе мальчиков с наследственным отягощением — у каждого второго (табл. 3).

Далее проведена оценка встречаемости отклонений значений ИМ от референсного диапазона. Выявлено, что ИМ не лежал в диапазоне 0,8–1,2 в 43,3% случаев в группе I и в 38,2% — в группе II ( $p=0,47$ ). Гендерных различий доли лиц с увеличенной и сниженной миграцией лейкоцитов в подгруппах с наследственным химическим отягощением и без такового не установлено ( $p=0,32$  и  $p=0,88$  соответственно) (табл. 4). Однако при сравнении

подгрупп с различной ингаляционной нагрузкой формальдегидом было установлено, что при отсутствии наследственного химического воздействия и  $HQ_{fa} < 1$  изменение миграции лейкоцитов чаще наблюдалось у девушек, а при  $HQ_{fa} \geq 1$ , наоборот, доля юношей с изменённой РТМЛ была выше. В группе девушек, родители которых работали во вредных условиях, изменение ИМ наблюдалось в 2 раза чаще, чем у тех, чьи родители не контактировали в профессиональной деятельности с химическими веществами ( $p=0,01$ ). Выявлено также влияние наследственного химического отягощения на фоне ингаляционной нагрузки формальдегидом в группах юношей и девушек. Так, увеличение доли лиц с изменённой РТМЛ отмечено

**Таблица 3.** Доля повышенных концентраций Ig E у подростков, % (95% ДИ)

**Table 3.** Proportion of elevated Ig E concentrations in adolescents, % (95% CI)

Подгруппы   Subgroups		Группа I   Group 1	Группа II   Group 2	$p_1$
Все   All	Без отягощения   No parental exposure	29,79 (20,54–39,03)	19,55 (12,81–26,29)	0,09
	С отягощением   With parental exposure	45,28 (31,88–58,68)	27,78 (15,83–39,72)	0,07
	$p_2$	0,06	0,20	
$HQ_{fa} < 1$	Без отягощения   No parental exposure	25,00 (11,58–38,42)	16,44 (7,94–24,94)	0,527
	С отягощением   With parental exposure	42,31 (23,32–61,30)	34,48 (3,43–65,54)	0,758
	$p_2$	0,38	0,29	
$HQ_{fa} \geq 1$	Без отягощения   No parental exposure	33,33 (20,76–45,91)	23,33 (12,63–34,04)	0,25
	С отягощением   With parental exposure	48,15 (29,30–67,0)	20,0 (4,32–35,68)	0,08
	$p_2$	0,23	0,80	

Примечание:  $p_1$  и  $p_2$  — уровень статистической значимости различий значений между группами I и II и подгруппами с наследственным химическим отягощением и без такового соответственно.

Note:  $p_1$  and  $p_2$  indicate the level of significance for the differences between groups 1 and 2 and the subgroups with and without parental chemical exposure, respectively.

**Таблица 4.** Частота отклонений от референсного диапазона значений индекса миграции в реакции торможения миграции лейкоцитов с формальдегидом у подростков, % (95% ДИ)

**Table 4.** Proportion of abnormal results of leukocytes migration inhibition test with formaldehyde among adolescents, % (95% CI)

Подгруппы   Subgroups		Группа I / Group 1	Группа II / Group 2	$p_1$
Все   All	Без отягощения   No parental exposure	39,39 (27,61–51,18)	30,77 (20,53–41,01)	0,32
	С отягощением   With parental exposure	51,61 (34,02–69,21)	62,50 (43,13–81,87)	0,88
	$p_2$	0,23	0,01	
$HQ_{fa} < 1$	Без отягощения   No parental exposure	13,33 (0–0,54)	52,38 (31,02–73,74)	0,02
	С отягощением   With parental exposure	66,67 (35,87–97,47)	55,56 (23,09–88,02)	0,57
	$p_2$	0,01	0,83	
$HQ_{fa} \geq 1$	Без отягощения   No parental exposure	47,06 (33,36–60,76)	22,81 (11,91–33,70)	0,01
	С отягощением   With parental exposure	45,45 (24,65–66,26)	66,67 (42,81–90,52)	0,19
	$p_2$	0,90	0,01	

Примечание:  $p_1$  и  $p_2$  — уровень статистической значимости различий значений между группами I и II и подгруппами с наследственным химическим отягощением и без такового соответственно.

Note:  $p_1$  and  $p_2$  indicate the level of significance for the differences between groups 1 and 2 and the subgroups with and without parental chemical exposure, respectively.

в группах подростков, чьи родители работали во вредных условиях труда: среди юношей с  $HQ_{fa} < 1$  (13,3 и 66,7%;  $p=0,01$ ) и в когорте девушек с  $HQ_{fa} \geq 1$  (22,8 и 66,7%;  $p=0,01$ ), по сравнению с их сверстниками без наследственного химического отягощения.

С учётом выявленных различий маркеров аллергической настроенности организма подростков проведена оценка относительного риска формирования сенсibilизации. Установлено, что у лиц мужского пола без наследственного химического груза при  $HQ_{fa} < 1$  риск изменения РТМЛ с формальдегидом ниже [OR (CI)=0,14 (0,03–0,78);  $\chi^2=4,21$ ;  $p=0,041$ ], а при  $HQ_{fa} \geq 1$  — выше, чем у девушек [OR (CI)=3,01 (1,32–6,88);  $\chi^2=5,99$ ;  $p=0,015$ ]. Вероятность формирования повышенных концентраций Ig E в условиях загрязнения воздушной среды формальдегидом и наследственного химического отягощения в зависимости от пола обследуемых не различалась.

При изучении связи между персональными  $HQ_{fa}$  и ИМ в РТМЛ с помощью корреляционного анализа установлено, что повышение ИМ коррелирует с уровнем химической ингаляционной нагрузки на организм подростков только в группе девочек, родители которых не контактировали в производственной деятельности с вредными веществами [ $R=0,47$ ;  $t(N-2)=2,52$ ;  $p=0,019$ ]. При делении этой группы на подгруппы в зависимости от  $HQ_{fa}$  связь теряла статистическую значимость.

Для выявления роли пола, химической наследственной отягощённости и ингаляционной нагрузки формальдегидом в формировании РТМЛ и уровня Ig E был проведён регрессионный анализ. Установлено, что для общей выборки значимое влияние на ИМ оказывали  $HQ_{fa}$  и пол обследуемого [ $F(2,19)=6,93$ ;  $p < 0,001$ , регрессионные коэффициенты  $\beta=0,209$  и  $\beta=-0,141$ ,  $p=0,003$  и  $p=0,043$  соответственно]. В группе девушек выявлена зависимость ИМ РТМЛ от  $HQ_{fa}$  [ $F(1,11)=14,50$ ;  $p < 0,001$ ,  $\beta=0,356$ ;  $p < 0,001$ ], в группе юношей установлена зависимость уровня Ig E от ингаляционной нагрузки формальдегидом [ $F(1,15)=12,21$ ;  $p < 0,001$ ,  $\beta=-0,273$ ;  $p < 0,001$ ]. Следует отметить, что в регрессионных моделях зависимости показателей сенсibilизации от изучаемых факторов показатели, отражающие предгестационную химическую нагрузку родителей, не были статистически значимыми.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время доказаны ассоциации повышенного риска развития сенсibilизации, аллергопатологии и повышенных концентраций Ig E у детей как с генетическими [17], так и с эпигенетическими факторами [18]. Проведённые нами исследования свидетельствуют, что даже при низкодозном воздействии формальдегида (коэффициент опасности не превышал 1 у 48%, находился в пределах от 1 до 1,76 у 52% обследованных) экскреция токсиканта у подростков превышает фоновый региональный уровень. Корреляции между показателем выведения

формальдегида с мочой и  $HQ_{fa}$  не выявлено. Вероятно, это связано с небольшой вариацией коэффициента опасности в изучаемых группах и его низким уровнем. Вместе с тем показано, что воздействие производственного химического фактора на родителей в период, предшествующий рождению обследованных детей, приводит к увеличению сенсibilизации к формальдегиду и росту Ig E у последних. Это согласуется с данными исследований, установивших влияние ингаляционного поступления химических соединений при курении женщин до беременности на возникновение аллергопатологии у детей [19].

Важным аспектом полученных нами результатов является различная степень изменений показателей сенсibilизации и аллергической настроенности организма подростков в зависимости от наличия или отсутствия наследственного химического отягощения. Возможно, что более высокие концентрации Ig E, выявленные у лиц мужского пола, а также большая частота изменённой РТМЛ у девушек, родители которых контактировали с химическими соединениями в предгестационный период, являются следствием высокой антигенной нагрузки в пренатальный период развития, обуславливающей фетальное «программирование» сенсibilизации с протеканием реакций гиперчувствительности 1–3-го типов. Данное предположение базируется на результатах исследований, свидетельствующих, что при неблагоприятных условиях внутриутробного развития система иммунитета плода испытывает значительную антигенную агрессию со стороны материнского организма и у ребёнка «программируется» аллергический фенотип [20]. При этом у школьников, проживающих в аналогичных неблагоприятных экологических условиях, но не имеющих наследственного химического отягощения, наблюдается сенсibilизация к формальдегиду и, возможно, реакции гиперчувствительности 4-го типа. Выявленное влияние наследственного химического отягощения на частоту изменения РТМЛ с формальдегидом в группе юношей с  $HQ_{fa} < 1$  и в группе девушек с  $HQ_{fa} \geq 1$  может быть следствием различной продукции цитокинов, аутоантител, специфических Ig E, интенсивности окислительных процессов и антиоксидантной защиты и др., что обусловлено особенностями реакции мужского и женского организма на внешнее воздействие. Данное предположение требует дальнейших, более глубоких исследований как состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета подростков, так и сбора анамнестических данных о состоянии здоровья родителей до и в период беременности.

Следует отметить, что значительную роль в формировании сенсibilизации могут играть внешние воздействия и пол ребёнка. Выявлено, что у юношей с наследственным химическим отягощением, подвергающихся более высокому ингаляционному воздействию формальдегида, концентрации Ig E были наиболее высокими. Данный результат может быть обусловлен тем, что при воздействии формальдегида даже в концентрациях, не превышающих

предельно допустимые ( $0,003 \text{ мг/м}^3$ ), реакция на различные аллергены усиливается при наличии сенсибилизации организма. Об этом свидетельствуют результаты экспериментов на животных и натуральных наблюдений за детьми, в которых установлено, что реакция на провокацию аллергеном (клещ домашней пыли) усиливалась после воздействия формальдегидом [21]. Большая частота повышенных концентраций Ig E у юношей, проживающих в условиях значительного загрязнения воздушной среды, может быть связана с увеличенной выработкой интерлейкинов (IL), участвующих в развитии сенсибилизации (IL-4, IL5, IL-13). В исследовании Н.В. Колесниковой с соавт. [22] показано, что содержание IL-4, который играет ключевую роль в развитии сенсибилизации, у мальчиков в возрасте 12–14 лет выше, чем у девочек. В ответ на загрязнение воздуха химическими соединениями продукция этого цитокина усиливается в большей степени у лиц мужского пола [23]. Таким образом, повышение синтеза IL-4 у юношей с  $\text{HQA} \geq 1$  в результате ингаляционной нагрузки формальдегидом способно увеличить вероятность развития сенсибилизации и аллергопатологии.

Большое количество данных указывает на то, что гендерные особенности частот сенсибилизации и аллергопатологии обусловлены различиями уровней половых гормонов у мужчин и женщин, так как андрогены, которые в больших концентрациях присутствуют в крови юношей, могут оказывать иммунодепрессивное действие. Тестостерон способен ингибировать созревание В-клеток и подавлять выработку антител [14]. Эстрогены, наоборот, ингибируют клеточный ответ, усиливают пролиферацию В-клеток, экспрессию IL-2, стимулируют реактивность тучных клеток, снижают продукцию интерферона-альфа [24]. Однако указанные иммуномодулирующие эффекты половых гормонов характерны для лиц постпубертатного периода. Полученные нами данные о более высокой частоте встречаемости признаков аллергической настроенности организма юношей (сенсибилизации к поллютантам воздушной среды) в целом согласуются с данными литературы. Установлено, что аллергические заболевания и Ig E-зависимая сенсибилизация до пубертатного периода чаще выявляется у мужчин, чем у женщин, а затем — наоборот, частота этих патологий больше среди женщин [14]. Следует отметить, что до настоящего времени остается неуточнённым возраст, в котором происходит снижение частоты аллергопатологии у лиц мужского пола по отношению к женскому. Так, по данным одних исследований, влияние пола на развитие сенсибилизации теряет значимость к 11–12-летнему возрасту [25], в других утверждается, что повышенная вероятность сенсибилизации и аллергопатологии у лиц мужского пола наблюдается до 24 лет [26]. При этом у лиц мужского пола с возрастом (от 4 до 24 лет) отмечается увеличение сенсибилизации к аллергенам, передающимся по воздуху, и снижение — к пищевым аллергенам [26]. Полученные нами результаты свидетельствуют, что в возрасте 14–17

лет существует связь между принадлежностью к мужскому полу и повышенными рисками сенсибилизации к поллютантам, а также наблюдается большая встречаемость повышенных концентраций Ig E у лиц мужского пола по сравнению с женским. Это согласуется с результатами исследований, проведённых в Шанхае, в которых установлено, что у юношей в возрасте 12–14 лет чаще, чем у девушек, выявляются положительные результаты тестов к аэроаллергенам [27].

**Ограничения исследования.** Наши результаты имеют некоторые неопределённости. Во-первых, это связано с неполными данными о концентрациях формальдегида в воздухе атмосферы и помещений, где не ведётся постоянного мониторинга, что вносит погрешность в оценку коэффициента опасности. Кроме того, в связи с тем, что формальдегид в организме не накапливается и его распад происходит достаточно быстро, мы не могли учесть при формировании групп величину экспозиции в период 24 ч до взятия пробы мочи. Это, вероятно, позволило бы выявить связь уровней краткосрочной экспозиции и экскреции. Во-вторых, возможна перекрёстная чувствительность к различным аллергенам, но мы оценивали этот фактор только по данным интервьюирования родителей. В связи с этим изучение гендерных особенностей восприимчивости организма к влиянию факторов среды обитания в условиях предгестационного и пренатального химического воздействия следует продолжить. Устранение указанных неопределённостей и формирование групп с большими уровнями воздействия позволит верифицировать полученные на данном этапе результаты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённых исследований показали, что низкодозное загрязнение воздушной среды формальдегидом и работа родителей на предприятиях химической и нефтехимической промышленности в предгестационный период ассоциированы с формированием сенсибилизации организма к поллютантам воздушной среды у юношей и девушек в разной степени. Содержание в крови Ig E у мальчиков было выше, чем у девочек. Наиболее высокие концентрации Ig E, выявленные в группе подростков мужского пола с  $\text{HQA} \geq 1$  и химическим наследственным отягощением, были в 3,8 раз выше, чем у девочек, подвергавшихся аналогичному негативному воздействию, и их среднегрупповое значение достигало верхней границы референсного диапазона, составляя  $70,0 (4,0–138,9) \text{ мЕд/мл}$ . У юношей с  $\text{HQA} \geq 1$ , чьи родители не имели производственного контакта с химическими соединениями, относительный риск нарушения реакции торможения миграции лейкоцитов к формальдегиду в 3 раза выше, чем у девушек, имеющих ту же химическую нагрузку. Наследственное химическое отягощение увеличивало частоту изменения реакции торможения миграции лейкоцитов с формальдегидом в группе юношей с  $\text{HQA} < 1$



и в группе девушек с  $HQ_{\text{га}} \geq 1$ . Выявленные гендерные различия в сенсibilизации организма подростков к поллютантам определяют необходимость продолжения исследований с целью верификации полученных на данном этапе фактов и разработки подходов к диагностике, учитывающих половую принадлежность и направленных на предотвращение развития аллергопатологии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFORMATION

**Вклад авторов:** Л.Б. Маснабиева — основной вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных и окончательное утверждение рукописи; Н.В. Ефимова — получение, анализ и интерпретация данных, редактирование текста; И.В. Кудяева, О.М. Журба — существенный вклад в получение и анализ экспериментальных данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования

и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Authors' contribution:** L.B. Masnavieva — concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical analysis, writing and editing the text; N.V. Efimova — collection and processing of the material, editing the text; I.V. Kudaeva — collection and processing of the material; O.M. Zhurba — collection and processing of the material.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках финансового обеспечения государственного задания и собственных средств ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

**Funding sources.** This research was performed within the state assignment and financed through internal funding scheme of the East-Siberian Institute for Medical and Ecological Research.

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

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Simon D. Recent advances in clinical allergy and immunology // *Int Arch Allergy Immunol*. 2018. Vol. 177, N 4. P. 324–333. doi: 10.1159/000494931
- Zhai L., Zhao J., Xu B., et al. Influence of indoor formaldehyde pollution on respiratory system health in the urban area of Shenyang, China // *Afr Health Sci*. 2013. Vol. 13, N 1. P. 137–143. doi: 10.4314/ahs.v13i1.19
- Hajat A., Allison M., Diez-Roux A.V., et al. Long-term exposure to air pollution and markers of inflammation, coagulation, and endothelial activation: a repeat-measures analysis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Epidemiology*. 2015. Vol. 26, N 3. P. 310–320. doi: 10.1097/EDE.0000000000000267
- Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В., и др. Иммуногенетические маркеры у населения южных регионов Сибири, подвергающихся воздействию техногенных факторов // *Якутский медицинский журнал*. 2019. № 2. С. 53–55. doi: 10.25789/YMJ.2019.66.15
- Shokouhi Shoormasti R., Fazlollahi M.R., Kazemnejad A., et al. Ig E sensitization to inhalant allergens and its association with allergic diseases in adults // *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2018. Vol. 17, N 2. P. 123–133.
- Yoshida A., Kohchi C., Inagawa H., et al. Improvement of allergic dermatitis via regulation of the Th1/Th2 immune system balance by macrophages activated with lipopolysaccharide derived from *Pantoea agglomerans* (IP-PA1) // *Anticancer Res*. 2009. Vol. 29, N 11. P. 4867–4870.
- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Тимчик В.Г., и др. Инфекционная и неинфекционная сенсibilизация больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // *Российский аллергологический журнал*. 2015. № 6. С. 39–53.
- Абатуров А.Е. Влияние экзогенных факторов на геномный импринтинг. 2. Влияние вредных привычек родителей на геномный импринтинг потомков // *Здоровье ребенка*. 2016. № 6. С. 115–120. doi: 10.22141/2224-0551.6.74.2016.82143
- Thacher J.D., Gruziova O., Pershagen G., et al. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 2. P. 239–248. doi: 10.1111/all.12792
- Эрднеева Н.В., Даутов Ф.Ф. Аллергическая заболеваемость детей работников производства резинотехнических изделий // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 4. С. 163–166.
- Ефимова Н.В., Абраматец Е.А., Тихонова И.В. Влияние химического фактора на здоровье детей с учетом ранних этапов онтогенеза // *Гигиена и санитария*. 2014. Т. 93, № 6. С. 83–86.
- Chen W., Mempel M., Schober W., et al. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions // *Allergy*. 2008. Vol. 63, N 11. P. 1418–1427. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01880.x
- Nowak-Wegrzyn A., Ellis A., Castells M. Sex and allergic diseases // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019. Vol. 122, N 2. P. 134–135. doi: 10.1016/j.anai.2018.12.010
- De Martinis M., Sirufo M.M., Suppa M., et al. Sex and gender aspects for patient stratification in allergy prevention and treatment // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 4. P. 1535. doi: 10.3390/ijms21041535
- Маснабиева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудяева И.В. Индивидуальные риски здоровью подростков, обусловленные загрязнением воздушной среды, и их связь с уровнями специфических аутоантител // *Гигиена и санитария*. 2016. Т. 95, № 8. С. 738–742. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-738-742
- Тараненко Н.А., Мещакова Н.М., Шаяхметов С.Ф. Оценка санитарно-гигиенического состояния воздуха рабочей зоны химических производств предприятия нефтехимической отрасли Восточной Сибири // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014. № 3. С. 66–71.
- Bønnelykke K., Matheson M.C., Pers T.H., et al. Meta-analysis of genome wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization // *Nat Genet*. 2013. Vol. 45, N 8. P. 902–906. doi: 10.1038/ng.2694
- Everson T.M., Lyons G., Zhang H., et al. DNA methylation loci associated with atopy and high serum Ig E: a genome-wide

- application of recursive Random Forest feature selection // *Genome Med.* 2015. Vol. 7, N 1. P. 89. doi: 10.1186/s13073-015-0213-8
19. Arshad S.H., Karmaus W., Zhang H., Holloway J.W. Multigenerational cohorts in patients with asthma and allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 139, N 2. P. 415–421. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.002
  20. Ильчукова О.В., Зубжицкая Л.Б. Внутритрубочное «программирование» аллергического фенотипа ребёнка и профилактика пищевой сенсибилизации на первом году жизни // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2012. № 4. С. 75–78.
  21. Casset A., Marchand C., Purohit A., et al. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients // *Allergy.* 2006. Vol. 61, N 11. P. 1344–1350. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01174.x
  22. Колесникова Н.В., Кондратьева Е.И., Нестерова И.В., и др. Возрастные и половые особенности некоторых цитокинов крови здоровых детей // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2011. № 6. С. 68–72.
  23. Zhong S.Q., Chen Z.X., Kong M.L., et al. testosterone-mediated endocrine function and th1/th2 cytokine balance after prenatal exposure to perfluorooctane sulfonate: by sex status // *Int J Mol Sci.* 2016. Vol. 17, N 9. P. 1509. doi: 10.3390/ijms17091509
  24. Baldaçara R.P., Silva I. Association between asthma and female sex hormones // *Sao Paulo Med J.* 2017. Vol. 135, N 1. P. 4–14. doi: 10.1590/1516-3180.2016.011827016
  25. Rönmark E., Warm K., Bjerg A., et al. High incidence and persistence of airborne allergen sensitization up to age 19 years // *Allergy.* 2017. Vol. 72, N 5. P. 723–730. doi: 10.1111/all.13053
  26. Melén E., Bergström A., Kull I., et al. Male sex is strongly associated with Ig E-sensitization to airborne but not food allergens: results up to age 24 years from the BAMSE birth cohort // *Clin Transl Allergy.* 2020. Vol. 10. P. 15. doi: 10.1186/s13601-020-00319-w
  27. Ying X., Qi X., Yin Y., et al. Allergens sensitization among children with allergic diseases in Shanghai, China: age and sex difference // *Respir Res.* 2022. Vol. 23, N 1. P. 95. doi: 10.1186/s12931-022-02008-7

## REFERENCES

1. Simon D. Recent advances in clinical allergy and immunology. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(4):324–333. doi: 10.1159/000494931
2. Zhai L, Zhao J, Xu B, et al. Influence of indoor formaldehyde pollution on respiratory system health in the urban area of Shenyang, China. *Afr Health Sci.* 2013;13(1):137–143. doi: 10.4314/ahs.v13i1.19
3. Hajat A, Allison M, Diez-Roux AV, et al. Long-term exposure to air pollution and markers of inflammation, coagulation, and endothelial activation: a repeat-measures analysis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Epidemiology.* 2015;26(3):310–320. doi: 10.1097/EDE.0000000000000267
4. Dolgikh OV, Starkova KG, Krivtsov AV, et al. Immunogenetic markers of the Siberia southern regions' population under the exposure of technogenous factors. *Yakut Medical Journal.* 2019;2(66):53–55. (In Russ). doi: 10.25789/YMJ.2019.66.15
5. Shokouhi Shoormasti R, Fazlollahi MR, Kazemnejad A, et al. Ig E sensitization to inhalant allergens and its association with allergic diseases in adults. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;17(2):123–133.
6. Yoshida A, Kohchi C, Inagawa H, et al. Improvement of allergic dermatitis via regulation of the Th1/Th2 immune system balance by macrophages activated with lipopolysaccharide derived from *Pantoea agglomerans* (IP-PA1). *Anticancer Res.* 2009;29(11):4867–4870.
7. Fedoseev GB, Trofimov VI, Timchik VG, et al. Infectious and noninfectious sensibilization of patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Journal of Allergy.* 2015;(6):39–53. (In Russ).
8. Abaturov AE. Influence of exogenous factors on genomic imprinting. 2. Effect of bad habits of parents on genomic imprinting of the descendants. *Child's health.* 2016;(6):115–120. (In Russ). doi: 10.22141/2224-0551.6.74.2016.82143
9. Thacher JD, Gruzjeva O, Pershagen G, et al. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy.* 2016;71(2):239–248. doi: 10.1111/all.12792
10. Erdneeva NV, Dautov F. Allergic disease of children of working women of rubber manufacture. *Fundamental Research.* 2012;(4):163–166. (In Russ).
11. Efimova NV, Abramtets EA, Tikhonova IV. The impact of the chemical factor on children's health with account of the early stages of ontogenesis. *Hygiene and Sanitation.* 2014;93(6):83–86. (In Russ).
12. Chen W, Mempel M, Schober W, et al. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2008;63(11):1418–1427. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01880.x
13. Nowak-Wegrzyn A, Ellis A, Castells M. Sex and allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(2):134–135. doi: 10.1016/j.anai.2018.12.010
14. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, et al. Sex and gender aspects for patient stratification in allergy prevention and treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1535. doi: 10.3390/ijms21041535
15. Masnavieva LB, Efimova NV, Kudaeva IV. Individual risks to adolescent health, caused by contaminating the air, and their relationship with the levels of specific autoantibodies. *Hygiene and Sanitation.* 2016;95(8):738–742. (In Russ). doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-738-742
16. Taranenko NA, Meshchakova NM, Shayakhmetov SF. Assessment the sanitary-hygienic conditions of workplace air in chemical productions of petrochemical industry in Eastern Siberia. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS.* 2014;3:66–71. (In Russ).
17. Bonnelykke K, Matheson MC, Pers TH, et al. Meta-analysis of genome wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization. *Nat Genet.* 2013;45(8):902–906. doi: 10.1038/ng.2694
18. Everson TM, Lyons G, Zhang H, et al. DNA methylation loci associated with atopy and high serum Ig E: a genome-wide application of recursive Random Forest feature selection. *Genome Med.* 2015;7(1):89. doi: 10.1186/s13073-015-0213-8

19. Arshad SH, Karmaus W, Zhang H, Holloway JW. Multigenerational cohorts in patients with asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):415–421. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.002
20. Ilchukova OV, Zubzhitskaya LB. Intrauterine programming the infant's allergic phenotype and prevention of a food sensitization on the first year of life. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;4(40):75–78. (In Russ).
21. Casset A, Marchand C, Purohit A, et al. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy*. 2006;61(11):1344–1350. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01174.x
22. Kolesnikova NV, Kondratieva EI, Nesterova IV, et al. Age and sexual features of some cytokines healthy children. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2011;(6):68–72. (In Russ).
23. Zhong SQ, Chen ZX, Kong ML, et al. Testosterone-mediated endocrine function and th1/th2 cytokine balance after prenatal exposure to perfluorooctane sulfonate: by sex status. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1509. doi: 10.3390/ijms17091509
24. Baldaçara RP, Silva I. Association between asthma and female sex hormones. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(1):4–14. doi: 10.1590/1516-3180.2016.011827016
25. Rönmark E, Warm K, Bjerg A, et al. High incidence and persistence of airborne allergen sensitization up to age 19 years. *Allergy*. 2017;72(5):723–730. doi: 10.1111/all.13053
26. Melén E, Bergström A, Kull I, et al. Male sex is strongly associated with Ig E-sensitization to airborne but not food allergens: results up to age 24 years from the BAMSE birth cohort. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:15. doi: 10.1186/s13601-020-00319-w
27. Ying X, Qi X, Yin Y, et al. Allergens sensitization among children with allergic diseases in Shanghai, China: age and sex difference. *Respir Res*. 2022;23(1):95. doi: 10.1186/s12931-022-02008-7

## ОБ АВТОРАХ

\* **Маснавиева Людмила Борисовна**, д.б.н.;  
адрес: Россия, 665826, Ангарск, микрорайон 12а, д. 3;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>;  
eLibrary SPIN: 3794-7520;  
e-mail: Masnavieva\_Luda@mail.ru

**Ефимова Наталья Васильевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7218-2147>;  
eLibrary SPIN: 4537-9381;  
e-mail: medecolab@inbox.ru

**Кудаева Ирина Валерьевна**, д.м.н., доцент;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>;  
eLibrary SPIN: 6996-7177;  
e-mail: Kudaeva\_Irina@mail.ru

**Журба Ольга Михайловна**, к.б.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9961-6408>;  
eLibrary SPIN: 2759-3895;  
e-mail: zhurba99@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**Liudmila B. Masnavieva**, Dr. Sci. (Biol.);  
address: 3 Microraiion 12a, Angarsk 665826, Russia;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1400-6345>;  
eLibrary SPIN: 3794-7520;  
e-mail: Masnavieva\_Luda@mail.ru

**Natalia V. Efimova**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7218-2147>;  
eLibrary SPIN: 4537-9381;  
e-mail: medecolab@inbox.ru

**Irina V. Kudaeva**, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>;  
eLibrary SPIN: 6996-7177;  
e-mail: Kudaeva\_Irina@mail.ru

**Olga M. Zhurba**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9961-6408>;  
eLibrary SPIN: 2759-3895;  
e-mail: zhurba99@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author