

## Гиперчувствительность к никотину в кожном прик-тесте

Т.Г. Гордиевич<sup>1</sup>, О.В. Захарова<sup>2</sup>, О.Н. Федорчук<sup>2</sup>, О.В. Ищенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Витебский государственный медицинский университет, Витебск

<sup>2</sup> Витебская областная клиническая больница, Витебск

## Hypersensitivity to nicotine in a skin prick test

T.G. Gordievich<sup>1</sup>, O.V. Zakharova<sup>2</sup>, O.N. Fedorchuk<sup>2</sup>, O.V. Ishchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

<sup>2</sup> Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

**Цель исследования.** Оценить гиперчувствительность к никотину у пациентов с разным статусом курения путём постановки кожных прик-тестов со стандартным раствором никотина. В исследовании приняли участие 26 практически здоровых добровольцев 10 (38,46%) мужчин и 16 (61,54%) женщин. Среди них 9 (34,61%) курильщиков, 11 (43,31%) не курящих пациентов и 6 (23,07%) пациентов с курением в анамнезе. Средний возраст участников составил 34 года.

**Материалы и методы.** Обследование включало выполнение спирометрического исследования с помощью спирографа MAS-2, теста для выявления кожного дермографизма и постановку кожных прик-тестов со стандартным раствором никотина фирмы Sigma-Aldrich с последующей интерпретацией полученных результатов исследования. При постановке кожного прик-теста со стандартным раствором никотина выявлены пациенты, имеющие кожную гиперчувствительность к никотину. В группах не курящих пациентов (n=11) и курильщиков в анамнезе (n=6) положительные пробы (++) со стандартным раствором никотина выявлены по 1 человеку (9% и 16,6% соответственно) в каждой группе. Положительная проба (+) у 1 не курящего пациента (9%) и 1 курильщика в анамнезе (16,6%). В группе курильщиков (n=9) положительный результат (+) был у 2 (22,2%) пациентов. У курильщиков кожная гиперреактивность к никотину выражена слабее, по-видимому, за счёт десенсибилизации никотиновых рецепторов и развития толерантности, чем у не курящих участников и добровольцев с курением в анамнезе.

**Выводы.** При постановке кожного прик-теста со стандартным раствором никотина у 6 из 26 практически здоровых добровольцев выявлена кожная гиперчувствительность к никотину, что требует динамического наблюдения за этими лицами для определения роли гиперчувствительности к никотину, как фактора риска развития хронической обструктивной болезни лёгких и бронхиальной астмы.

### Ключевые слова

Гиперчувствительность, гиперреактивность, прик-тест, никотин, курение.

### Summary

**The aim of the study.** To assess hypersensitivity to nicotine in patients with different smoking status by performing skin prick tests with standard nicotine solution. The study involved 26 volunteers, 10 (38,46%) men and 16 (61,54%) women. Among them, 9 (34,61%) smokers, 11 (43,31%) non-smokers and 6 (23,07%) patients with a history of smoking. The mean age of the participants was 34 years.

**Materials and methods.** The examination included spirometry with a MAS-2 spirometer, a test to detect skin dermographism, and skin prick tests with a standard nicotine solution from Sigma-Aldrich, followed by interpretation of results of the study. When setting up a skin prick test with a standard nicotine solution, patients with skin hypersensitivity to nicotine were identified. In the groups of non-smoking patients (n=11) and patients with a history of smoking (n=6), positive tests (++) with standard nicotine solution were detected in 1 person (9% and 16,6%, respectively) in each group. Positive test result (+) was observed in 1 non-smoking patient (9%) and 1 smoker with a history of smoking (16,6%). In the group of smokers (n=9), a positive result (+) was observed in 2 (22,2%) patients. In smokers, skin hyperreactivity to nicotine is less pronounced, apparently due to desensitization of nicotinic receptors and the development of tolerance, than in non-smokers and volunteers with a history of smoking.

**Conclusions.** When performing a skin prick test with a standard nicotine solution, 6 out of 26 apparently healthy volunteers revealed skin hypersensitivity to nicotine, which requires dynamic monitoring of these individuals to determine the role of hypersensitivity to nicotine as a risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma.

### Keywords

Hypersensitivity, hyperreactivity, prick test, nicotine, smoking.

## Введение

Во всём мире 1,1 миллиарда взрослых курят сигареты (ВОЗ, 2019 г.).

За последнее десятилетие заметно возросло использование электронных систем доставки никотина (ЭСДН, т.е. электронных сигарет), особенно среди молодёжи [1]. Одна сигарета доставляет примерно 10-30 мкг/кг никотина в организм человека, создавая пиковые плазменные концентрации 10-50 нг/мл (0,06-0,31 мкМ), минимальные концентрации обычно составляют 5-37 нг/мл (0,03-0,23 мкМ) [2]. Курение сигарет вызывает многочисленные заболевания, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, диабет 2 типа, ХОБЛ и многочисленные формы рака [1].

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR), экспрессия которых происходит в митохондриях, клетках системы иммунитета, а также клетках эпителия, получили название не-нейрональных nAChR. Доказано, что данный вид рецепторов участвует не только в поддержании гомеостаза эпителиальных клеток, но и в развитии воспалительных процессов, а nAChR, присутствующие в мембране митохондрий, регулируют начальный процесс апоптоза, участвуют в развитии опухолей эпителиального происхождения.

Показана роль  $\alpha 7$ -nAChR в стимуляции рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), васкулярного эпидермального фактора роста (VEGF) и норадреналина, запуская в последующем митогенные и антиапоптотические сигнальные пути в опухолевых клетках. Воздействие никотина на кератиноциты может приводить к увеличению экспрессии  $\alpha 5$ - и  $\alpha 7$ -содержащих nAChR, усиливая ответ клеток на последующую стимуляцию никотином [3].

IgE является наиболее эффективным активатором тучных клеток. Однако подтверждена не IgE опосредованная активация тучных клеток, и никотин является одним из важнейших факторов активации тучной клетки. Было показано, что никотин активирует  $\alpha 7$ -nAChR, присутствующие на мембране тучных клеток, ускоряя развитие атеросклероза у мышей с дефицитом Аполипопротеина E [4].

Гиперчувствительность к сигаретному дыму является одним из механизмов развития ХОБЛ [5]. Учитывая, что никотин является одним из главных компонентов табачного дыма, нам было интересно изучить влияние никотина на формирование кожной гиперчувствительности.

**Цель исследования.** Оценить гиперчувствительность и гиперреактивность к никотину путём постановки кожных прик-тестов со стандартным раствором никотина.

## Материалы и методы

Исследование выполнено в 2023 году на базе отделения аллергологии Учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» и кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». 26 практически здоровых добровольцев, среди которых 10 (38,46%) мужчин и 16 (61,54%) женщин, приняли участие в исследовании. Среди них 9 (34,61%) курильщиков, 11 (43,31%) некурящих пациентов и 6 (23,07%) пациентов с курением в анамнезе. Средний возраст участников составил 34 года.

Перед проведением исследования все пациенты заполнили информированное согласие, анкету для определения аллергологического статуса и влияния курения на жизнь пациента. Пациенты были обследованы клинически, лабораторно, инструментально, в том числе было проведено спирометрическое исследование функции внешнего дыхания с помощью спирографа MAC-2, рассчитан Индекс пачкалет (ИПЛ) = количество выкуренных сигарет (сутки)  $\times$  стаж курения (годы) : 20. Проводили тест для исключения уртикарного кожного дермографизма. Кожные прик-тесты выполняли со стандартным раствором никотина фирмы Sigma-Aldrich с последующей интерпретацией полученных результатов исследования.

## Тест для выявления кожного дермографизма

Ребром шпателя наносили несколько штриховых линий на кожу передней поверхности грудной клетки. Результат оценивали через 10 секунд, 5 и 15 минут. Отсутствие уртикарной реакции в месте штрихового раздражения кожи позволило включать пациентов в исследование.

## Методика кожного тестирования

Перед постановкой кожного тестирования переднюю поверхность предплечья обрабатывали 70% спиртом. Далее опускали прик-ланцет в раствор никотина, после чего выполняли укол в кожу передней поверхности предплечья под углом 90°, удерживая в коже в течение 5 секунд, затем поворачивали на 180° и извлекали из

кожи [6]. Для проведения кожного тестирования использовали 0,1 мкл раствора никотина. Прик-тест с контрольными растворами (0,01% раствор гистамина, тест-контрольная жидкость) выполняли нанесением последовательно капель (0,2 мл) вышеописанных растворов на кожу передней поверхности предплечья, далее выполняли всю последовательность действий, как и в тесте с никотином.

Через 20 минут производили оценку результата прик-теста с регистрацией диаметра волдыря. При отрицательном результате на тест-контрольную жидкость и положительном на 0,01% раствор гистамина производили оценку прик-теста с никотином. Результат прик-теста считали положительным при наличии волдыря на тестируемый аллерген диаметром  $\geq 3$  мм и отрицательным (-) при отсутствии волдыря или наличии волдыря размером как в контроле с тест-контрольной жидкостью. Для оценки гиперреактивности кожи положительный результат разделяли на 3-5 мм (+), 5 мм и более - (++).

#### Результаты исследования

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от статуса курения (таблица 1). Всего из 26 пациентов кожная гиперчувствительность к никотину выявлена у 6 человек. В группах некурящих пациентов (n=11) и курильщиков в анамнезе (n=6) положительные пробы (++) со стандартным раствором никотина выявлены по 1 человеку (9% и 16,6% соответственно) в каждой группе. Положительная проба (+) у 1 некурящего пациента (9%) и 1 курильщика в анамнезе (16,6%). Данные пациенты были без отягощённого аллергологического анамнеза, с нормальными спирометрическими показателями. В группе курильщиков (n=9) положительный результат (+) был у 2 (22,2%) пациентов.

Пациент П. мужчина, 36 лет с ИПЛ=20, отягощённым аллергологическим анамнезом, дедушка по отцовской линии страдал бронхиальной астмой. При проведении спирометрии объём фор-

сированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) составил 100%, соотношение объёма форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной ёмкости лёгких (ОФВ1/ФЖЕЛ)=85%. В настоящее время данный пациент курит электронные сигареты (концентрация никотина 20 мг/мл), кальян. Бронходилатационная проба с Сальбутамолом у данного пациента отрицательная, после пробы ОФВ1=92% (-8%), однако у данного пациента после пробы произошло изменение бронхиальной проходимости. Максимальная объёмная скорость выдоха (МОС75) до пробы составила 79%, после пробы МОС75=108(+29)%.

У второй пациентки М., женщины 32 лет с ИПЛ=2, с отягощённым аллергологическим анамнезом (поллиноз с клиникой риноконъюнктивального синдрома, пищевая аллергия), при проведении спирометрического исследования были получены следующие показатели: ОФВ1=111%, ОФВ1/ФЖЕЛ=83%, МОС75=69%, пациентке выполнена бронходилатационная проба с Сальбутамолом, которая была отрицательной ОФВ1=118(+7)%, однако МОС75 после пробы составил 79(+10)%.

Учитывая наличие кожной гиперчувствительности к никотину (положительная проба (+)), ежедневного курения, отягощённого аллергоанамнеза и начальных изменений ФВД по данным спирометрии, данных пациентов следует включить в группу риска по развитию ХОБЛ в будущем.

#### Заключение

При постановке кожного прик-теста со стандартным раствором никотина выявлены пациенты, имеющие кожную гиперчувствительность к никотину. Всего из 26 пациентов кожная гиперчувствительность к никотину выявлена у 6 человек.

Следует отметить, что кожная гиперреактивность к никотину была выражена сильнее в группе некурящих пациентов, а также курильщиков в анамнезе по сравнению с курильщиками в настоящее время. Известно, что постоянное

Таблица 1. Результаты прик-теста со стандартным раствором никотина

Результат прик-теста с раствором никотина	Всего пациентов (n=26)		
	курящие (n=9)	курение в анамнезе (n=6)	некурящие (n=11)
Положительный (++/+)	0/2	1/1	1/1
Отрицательный (-)	7	4	9

и длительное поступление сигаретного дыма в организм вызывает десенсibilизацию никотиновых рецепторов и может лежать в основе развития толерантности, чем и объясняется данный феномен [2].

Пациенты с положительным результатом прик-теста со стандартным раствором никотина требуют дальнейшего динамического наблюдения для определения роли гиперчувствительности к никотину как фактора риска развития ХОБЛ и бронхиальной астмы.

## Литература

1. LeSage MG. Stimulus functions of nicotine. *Adv Pharmacol.* 2022;93:133-170.
2. Matta SG, Balfour DJ, Benowitz NL, et al. Guidelines on nicotine dose selection for in vivo research. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Feb;190(3):269-319.
3. Шулепко М.А., Бычков М.Л., Кульбацкий Д.С. и др. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы человека. Часть II: не-нейрональная холинэргическая система. *Биоорганическая химия.* 2019; Т. 45, № 3: 227-237.
4. Chen Wang, Han Chen, Wei Zhu, et al. Nicotine Accelerates Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice by Activating  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor on Mast Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2017; 37:53-65.
5. Ищенко О.В., Сукало А.В., Юпагова Т.Г. Иммунопатология хронической обструктивной болезни лёгких. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2018; 4:43-49. DOI: 10.14427/jirai.2018.4.43.
6. Деркач Е.Ф., Аляхнович Н.С. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2022; 4:6-15. DOI: 10.14427/jirai.2022.4.6.

## Сведения об авторах

Гордиевич Татьяна Геннадьевна – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск.

Захарова Ольга Вячеславовна – зав. отделением аллергологии УЗ «Витебская областная клиническая больница», г. Витебск.

Федорчук Оксана Николаевна – зав. отделением пульмонологии УЗ «Витебская областная клиническая больница», г. Витебск.

Ищенко Оксана Владимировна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск.

Поступила 11.05.2023.