

© АЛИКИНА И.Н., ДОЛГИХ О.В., 2022

Читать
онлайн
Read
online

Аликина И.Н., Долгих О.В.

Иммунологические маркеры формирования бронхиальной астмы у детей в условиях контаминации биосред техногенными химическими факторами

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

Введение. Санитарная безопасность населения в условиях хронического воздействия антропогенных химических факторов среды обитания, которые играют этиологическую и патогенетическую роль в формировании неинфекционных заболеваний, особенно в возникновении бронхиальной астмы (БА) у детей, в настоящее время приобретает особую актуальность [1].

Материалы и методы. Выполнено обследование 66 детей с atopической бронхиальной астмой (АБА), которые проживают на территории индустриального центра (г. Пермь) и посещают образовательные учреждения, расположенные вблизи крупных транспортных магистралей. Группа наблюдения – 21 ребёнок, в неё вошли дети, у которых содержание марганца, хрома и формальдегида в биологических средах значительно превышало фоновые значения ($p < 0,05$). В группу сравнения вошли 45 детей, у которых содержание гаптен в биологических средах было на уровне фоновых показателей. Проведён анализ биосред на содержание химических аллергенов методом масс-спектрометрии, формальдегида – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Изучение иммунного статуса обследованных включало использование метода проточной цитометрии (CD3, CD4, CD25, CD95), иммуноферментного анализа (лейкотриены, ИЛ β , ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИНФ- γ , ФНО- α , IgE общий), метода Манчини (радиальная иммунодиффузия) (IgM, IgG, IgA) и аллергосорбентного тестирования (специфические к металлам-аллергенам и формальдегиду IgE).

Результаты. Сравнительный анализ иммунного и аллергологического статуса обследуемых выявил, что у детей с atopической бронхиальной астмой, имеющих избыточную контаминацию биосред гаптенами, отмечается значимое увеличение общего и специфического к формальдегиду и хрому IgE, лейкотриенов, а также лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD25 и CD95 ($p < 0,05$), и снижение экспрессии цитокинов.

Ограничения исследования. Ограничения при проведении исследований, связанные с реагентами и приборной базой, отсутствовали.

Заключение. В результате выполненных исследований обоснованы иммунологические маркеры эффекта, отражающие модификацию иммунологического ответа детского населения с БА в условиях повышенной контаминации биосред хромом, марганцем и формальдегидом, которые оказывают адьювантное воздействие на организм, формируя особенности иммунологических проявлений астмы (на примере г. Перми).

Ключевые слова: бронхиальная астма; иммунологические маркеры; сенсibilизация; техногенные химические факторы; контаминация биосред; гаптены

Соблюдение этических стандартов. Исследование проводилось в соответствии с нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов» и Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP).

Для цитирования: Аликина И.Н., Долгих О.В. Иммунологические маркеры формирования бронхиальной астмы у детей в условиях контаминации биосред техногенными химическими факторами. Гигиена и санитария. 2022; 101(6): 670–674. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-6-670-674> <https://elibrary.ru/niiqmf>

Для корреспонденции: Аликина Инга Николаевна, мл. науч. сотр. отд. иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: alikhina.in@mail.ru

Участие авторов: Аликина И.Н. – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Долгих О.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование. Все авторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 25.04.2022 / Принята к печати: 08.06.2022 / Опубликовано: 30.06.2022

Inga N. Alikina, Oleg V. Dolgikh

Immunological markers of the development of bronchial asthma under conditions of contamination by bio-mediated technogenic chemical factors in children

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Federal Service for Surveillance on Customers Rights Protection and Human Wellbeing, Perm, 614045, Russian Federation

Introduction. The issue of sanitary safety of the population under the conditions of chronic exposure to environmental anthropogenic chemical factors, which play an etiological and pathogenetic role in the formation of non-communicable diseases, especially in the occurrence of bronchial asthma (BA) in children, is currently becoming particularly relevant.

Materials and methods. Sixty six institutions located near major highways were examined. Of these, the observation group consisted of 21 children whose content of manganese, chromium and formaldehyde in biological media significantly exceeded background values ($p < 0.05$). The comparison group consisted of 45 children with the content of haptens in biological media at the level of background indicators. The analysis of biological media for the content of chemical allergens by mass spectrometry, formaldehyde was made with high-performance liquid chromatography (HPLC). The study of the immune status of the examined cases included the use of flow cytometry (CD3, CD4, CD25, CD95), enzyme immunoassay (leukotrienes, IL β , IL4, IL6, IL8, IL10, INF γ , TNF α , IgE total), the Mancini method (radial immunodiffusion) (IgM, IgG, IgA) and allergosorbent testing (specific to allergen metals and formaldehyde IgE).

Results. A comparative analysis of the immune and allergological status of the subjects revealed children with atopical bronchial asthma, characterized by excessive contamination with bio-mediated haptens, to show a significant increase in total and formaldehyde- and chromium-specific IgE, leukotrienes, as well as lymphocytes expressing CD25 and CD95 molecules ($p < 0.05$) and a decrease in cytokine expression.

Limitations. There were no restrictions on the conduct of research related to reagents and instrumentation.

Conclusion. As a result of the performed studies, there were substantiated immunological markers of the effect, reflecting the modification of the immunological response of children with asthma in conditions of elevated contamination of the biological media with chromium, manganese and formaldehyde, which have an adjuvant effect on the body, forming the features of immunological manifestations of asthma (for example, the city of Perm).

Keywords: bronchial asthma; immunological markers; sensitization; technogenic chemical factors; contamination of biological media; haptens

Compliance with ethical standards. The study was conducted in accordance with the norms of the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical principles of medical research involving people as subjects" and the National Standard of the Russian Federation GOST-R 52379-2005 "Good Clinical Practice" (ICH E6 GCP).

For citation: Alikina I.N., Dolgikh O.V. Immunological markers of the development of bronchial asthma under conditions of contamination by bio-mediated technogenic chemical factors in children. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2022; 101(6): 670-674. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-6-670-674> <https://elibrary.ru/niiqmf> (in Russian)

For correspondence: Inga N. Alikina, junior researcher of the department of immunobiological diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: alikota.in@mail.ru

Information about authors:

Dolgikh O.V., <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145> Alikina I.N., <https://orcid.org/0000-0002-2057-9828>

Contribution: Alikina I.N. – the collection and processing of the material, writing a text, editing; Dolgikh O.V. – the concept and design of the study, writing a text, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: April 25, 2022 / Accepted: June 8, 2022 / Published: June 30, 2022

Введение

Техногенные гаптены, обладая особенностью выполнять функцию адъювантов, вызывают аллергические реакции, в том числе atopическую бронхиальную астму (БА). БА является заболеванием, к характерным проявлениям которого относится хроническое воспаление дыхательных путей. В основе развития бронхиальной астмы лежат иммунологические механизмы, среди которых доминирует реактивный тип аллергических реакций. В воспалительных процессах при БА участвует множество клеток иммунной системы, такие как эозинофилы, макрофаги, тучные клетки, Т-лимфоциты, кроме этого, в данный процесс вовлечены и медиаторы воспаления – лейкотриены, цитокины, хемотоксины и др., которые приводят к патофизиологическим изменениям, характерным для БА (отёк слизистой оболочки бронхов, бронхоспазм). Данное заболевание можно рассматривать как исключительно аллергическое (экзогенное, atopическое), если инициирующим элементом извне в организм является антиген или гаптен (atopическая форма) или идёт длительный процесс воспаления в дыхательных путях из-за вирусного бактериального поражения [2].

БА является одним из возможных следствий такого явления, как гиперчувствительность I (немедленного) типа, развитие которой возникает по причине чрезмерного IgE-ответа на безвредные в норме антигены, например, пыльцу растений, некоторые белки, компоненты клеточных стенок бактерий, химические соединения. Тучные клетки, сенсibilизированные IgE, начинают синтез биологически активных медиаторов, вызывающих острую воспалительную реакцию [3].

В норме молекулы IgE, содержащиеся в сыворотке, подвергаются протеолизу и выведению из организма в течение нескольких дней, однако при связывании с рецепторами тучных клеток и базофилов этот процесс может занимать до нескольких недель [4].

Прогрессия аллергических реакций зависит от веществ, секретируемых в процессе дегрануляции тучных клеток. Продуцируемые медиаторы делятся на два типа: I тип – первичные медиаторы, продуцируемые в клетке до дегрануляции, и II тип – вторичные, вырабатываемые после антигенной клеточной активации. Наиболее значимыми медиаторами, относящимися к I типу (первичные), являются протеаза, серотонин, гистамин, эозинофилы и нейтрофилы. Из вторичных следует отметить лейкотриены, бради-

кинины, фактор активации тромбоцитов, простагландины, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ФНО- α , ФНО- β , ГМ-КСФ.

При астматическом синдроме особо важны вторичные медиаторы, поскольку эти вещества способствуют сохранению воспаления и его переходу в хроническое состояние. Простагландины и лейкотриены вызывают сужение просвета мелких бронхов и бронхиол, обусловленное спазмом гладкомышечных волокон, а также отёком слизистой оболочки и нарушением дренажной функции дыхательных путей. Эффекты, которые они вызывают, обладают большей силой и продолжительностью, чем таковые гистамина. Интерлейкин (ИЛ)-2 и фактор некроза опухоли α усиливают выработку HLA-антигенов и молекул адгезии на эндотелии сосудов. Это способствует воспалительному процессу и клеточной инфильтрации тканей. Концентрация эозинофилов в области воспаления увеличивается из-за выделяемых хемотаксинов. ИЛ-3, ИЛ-4 и ИЛ-5, а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор способствуют их росту, стимулируют повышение активности и дифференцировку. С помощью поверхностных рецепторов эозинофилы связывают комплексы «антиген – антитело» и начинают секрецию медиаторов воспаления (лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и др.), вызывающих локальное повреждение тканей.

Сходный механизм активации и воздействия присущ также и нейтрофилам [4]. Как показывают различные исследования, концентрация данных цитокинов в крови лиц, страдающих БА, достоверно выше нормы [5–8]. Гаптены – аллергены техногенного генеза (хром, марганец, формальдегид) – оказывают потенцирующее, адъювантное воздействие на течение аллергического процесса, модифицируя его течение [9].

Таким образом, БА является результатом действия неконтролируемого, опосредованного IgE иммунного ответа, который реализуется и самоподдерживается за счёт биологически активных медиаторов, в том числе техногенных гаптенно-аллергенов. В норме эти реакции существуют для нейтрализации антигенов, но при сочетании определённых генетических и фенотипических условий способны выходить из равновесного состояния, что приводит к развитию патологии.

Цель исследования – обосновать иммунологические маркеры формирования бронхиальной астмы у детского населения в условиях загрязнения биологических сред техногенными химическими факторами (на примере г. Перми).

Таблица 1 / Table 1

Уровень контаминации низкомолекулярных химических соединений в крови детского населения, мг/дм³
The level of contamination of low molecular weight chemical compounds in the blood of the children population, mg/dm³

Показатель Indicator	Фоновый диапазон Background range	Группа наблюдения / Observation group n = 21	Группа сравнения / Comparison group n = 45
Формальдегид / Formaldehyde	0–0.005	0.007 ± 0.02*/**	0.003 ± 0.0006
Марганец / Manganese	0.009–0.014	0.017 ± 0.003*/**	0.011 ± 0.001
Хром / Chrome	0.001–0.018	0.018 ± 0.003*	0.013 ± 0.001

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: разница статистически значима ($p < 0,05$): * – относительно группы сравнения; ** – относительно фонового диапазона.

Note: Here and in Table 2–4: * – the difference is statistically significant relative to the comparison group ($p < 0.05$); ** – the difference is statistically significant relative to the background range ($p < 0.05$).

Материалы и методы

Выполнено обследование 66 детей с atopической бронхиальной астмой (АБА), которые проживают вблизи промышленного центра г. Перми и посещают образовательные учреждения рядом с крупными транспортными магистралями. Из них у 21 ребёнка (группа наблюдения) содержание марганца, хрома и формальдегида в биологических средах превышало фоновые значения. В группу сравнения были включены дети ($n = 45$) с содержанием гаптен в биосредах на уровне физиологических норм или фоновых показателей. Возраст обследуемых – от 7 до 10 лет. Хром, марганец, формальдегид в крови, поступающие в организм детей из атмосферного воздуха и с питьевой водой, использовались в качестве маркеров воздействия. В качестве маркеров эффекта использовались иммунологические показатели, которые количественно оценивают изменения данных показателей в организме в ответ на эффекты повышенного загрязнения биосред.

Критерии включения детского населения в группу исследования: диагноз «атопическая бронхиальная астма», проживание на территории промышленного центра с повышенным содержанием гаптен в атмосферном воздухе, проживание на территории наблюдения не менее трёх лет.

Критерии исключения детского населения из группы исследования (группа наблюдения, группа сравнения): несоответствие критериям отбора, девиантное поведение, психические заболевания, употребление психотропных веществ.

Исследования содержания химических элементов и соединений в биологических средах проводили согласно МУК 44.763-99-4.1.799-99*.

Исследование иммунного статуса обследуемых включало анализ общего количества лейкоцитов и лимфоцитов с использованием унифицируемых общеклинических методов анализа на гематологическом анализаторе Drew-3 (D3) Drew Scientific (Великобритания, США). Относительное количество субпопуляций лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител (МА) фирмы Becton Dickinson (США), которые связываются с определёнными рецепторами дифференцировочных антигенов лейкоцитов: CD3, CD4, CD25, CD95. Анализ окрашенных клеток регистрировали на лазерном цитофлуориметре фирмы Becton Dickinson (США).

Количественное определение лейкотриенов (LTC4/D4/E4) осуществляли с помощью CAST ELISA (Cellular antigen stimulation test ELISA, Bühlmann Laboratories AG, Швейцария). Оценка содержания цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИНФ- γ , ФНО- α) и оценка содержания общего IgE была проведена методом твердофазного иммунофер-

ментного анализа (тИФА). Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови изучали с помощью радиальной иммунной диффузии Манчини. Идентификацию специфических IgE к марганцу, хрому и формальдегиду осуществляли с использованием конъюгированных с пероксидазой реагенов методом аллергосорбентного тестирования. Фотометрическое измерение оптической плотности было выполнено на иммуноферментном анализаторе Sunrise Tecan Austria GmbH (Австрия).

Расчёты выполняли с использованием программы Microsoft Excel и многофункционального программного обеспечения Statistica 6.0. Различия признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В ходе работы были установлены фоновые уровни концентрации в цельной крови исследуемых веществ, которые поступают в организм детей с атмосферным воздухом и с питьевой водой. Особенности контаминации биосред у детей групп исследования представлены в табл. 1. Статистически значимое увеличение содержания в крови марганца по отношению к фоновому показателю выявлено у 35% детей в группе наблюдения ($p < 0,05$).

Выявлено достоверное повышение уровня формальдегида (у 21% детей) в крови у детей с АБА группы наблюдения относительно фонового диапазона ($p < 0,05$).

Уровни контаминации низкомолекулярных химических соединений в крови детского населения группы наблюдения также были выше аналогичных показателей группы сравнения в 2,3 (формальдегид), 1,5 (марганец) и 1,4 (хром) раза с достижением достоверности.

Концентрация лейкотриенов, специфического IgE, значения показателей иммунного статуса у обследуемых групп детей представлены в табл. 2–4. При этом выявлено статистически значимое повышение общего и специфического IgE к формальдегиду и хрому у 76; 42; 20% обследованных детей соответственно.

У детей группы наблюдения повышено содержание лейкотриенов, IgE общего, IgE_{спец.} к формальдегиду в крови, относительно детей группы сравнения в 1,4; 1,5 и 2,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Уровень IgE_{спец.} к хрому у основной группы был значимо ниже в 1,5 раза, содержание IgE_{спец.} к марганцу было в пределах нормы.

У детей группы наблюдения с АБА выявлено повышение процентного содержания активационного клеточного маркера CD3⁺CD95⁺ (39%), иммуноглобулина класса А (16%) и медиаторов воспаления (лейкотриенов) (43%) относительно физиологической нормы ($p < 0,05$).

У группы детей с высокой контаминацией биосред химическими веществами наблюдается повышение на 10–13% относительного содержания активационного маркера CD3⁺CD25⁺, маркера апоптоза CD3⁺CD95⁺, Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов классов М и А относительно группы

* Определение химических соединений в биологических средах. Сборник методических указаний. МУК 4.1.763-4.1.799-99. Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 6 июля 1999 г.

Таблица 2 / Table 2

Уровень лейкотриенов, общего и специфического IgE в крови детского населения
The level of leukotrienes, general and specific IgE in the blood of the child population

Показатель Indicator	Физиологическая норма Physiological norm	Группа наблюдения / Observation group n = 21	Группа сравнения / Comparison group n = 45
LT C4/D4/E4, нг/мл (ng/ml)	0.04–0.2	0.404 ± 0.12*/**	0.280 ± 0.08
IgE общий, Ед/мл IgE total, Units/ml	0–49.9	364.2 ± 42.9*/**	243.2 ± 46.9
IgE _{спец.} Мп, МЕ/мл IdE _{спец.} Мп, IU/ml	0–1.21	0 ± 0	1.26 ± 0.25**
IgE _{спец.} формальдегид, МЕ/мл IgE _{спец.} Formaldehyde, IU/ml	0–1.5	10.42 ± 2.82*/**	4.22 ± 1.18
IgE _{спец.} Сг, МЕ/мл IgE _{спец.} Сг, IU/ml	0–1.01	1.51 ± 0.09*/**	2.34 ± 0.06

Таблица 3 / Table 3

Характеристика показателей иммунной системы детского населения, ассоциированных с уровнем гаптенной контаминации и аллергопатологией
Characteristics of the immune system indicators of the children population associated with the level of haptic contamination and allergopathology

Показатель Indicator	Физиологическая норма Physiological norm	Группа наблюдения / Observation group n = 21	Группа сравнения / Comparison group n = 45
CD3, %	55–84	72.56 ± 1.23**	70.74 ± 1.76
CD4, %	31–60	39.67 ± 2.32**	37.81 ± 1.61
CD25, %	5–12	8.0 ± 0.62**	6.60 ± 0.05
CD95, %	15–25	34.0 ± 3.58*/**	30.64 ± 3.03
IgA, Ед/мл (Units/ml)	0.68–1.44	1.72 ± 0.18*/**	1.58 ± 0.11
IgM, Ед/мл (Units/ml)	1.11–1.82	1.37 ± 0.11**	1.36 ± 0.04
IgG, Ед/мл (Units/ml)	8.22–11.18	9.52 ± 0.04	10.24 ± 0.35

Таблица 4 / Table 4

Цитокиновый профиль обследуемого детского населения
Cytokine profile of the examined child population

Показатель Indicator	Физиологическая норма Physiological norm	Группа наблюдения / Observation group n = 21	Группа сравнения / Comparison group n = 45
ИЛ1β, пг/мл IL1β, pg/ml	0–11	2.49 ± 1.09*	7.14 ± 2.35
ИЛ4, пг/мл IL4, pg/ml	0–4	0.47 ± 0.16	0.35 ± 0.10
ИЛ6, пг/мл IL6, pg/ml	0–10	0.59 ± 0.18*	8.93 ± 2.54
ИЛ8, пг/мл IL8, pg/ml	0–10	5.56 ± 1.53*	10.13 ± 3.38
ИЛ10, пг/мл IL10, pg/ml	0–20	0.30 ± 0.16*	0.62 ± 0.09
ИНФ-γ, пг/мл INF-γ, pg/ml	0–10	10.37 ± 2.64**	6.55 ± 1.43
ФНО-α, пг/мл TNF-α, pg/ml	0–6	2.28 ± 0.38	2.96 ± 0.55

детей с допустимым содержанием низкомолекулярных химических соединений в крови ($p < 0,05$).

У детей с АБА показатели цитокинового статуса были в пределах физиологической нормы (см. табл. 4).

Анализ цитокинового статуса зафиксировал дефицит содержания всех исследуемых медиаторов по отношению к группе сравнения, однако уровень провоспалительного цитокина ИНФ-γ был достоверно выше в 1,2 раза.

Таким образом, сравнительный анализ иммунного и аллергологического статуса обследуемых детей выявил, что у детей с АБА, отличающихся избыточной контаминацией биосред гаптенами-аллергенами, отмечаются изменения в аллергологическом и иммунном статусе с преимущественным снижением содержания протеиновых медиаторов (цитокинов), а также гиперэкспрессией специфических IgE к

формальдегиду, хрому и активационных клеточных маркеров (CD25⁺ и CD95⁺). Диагностическая дифференциация такого сочетания указывает на антиапоптотический характер изменений клеточной регуляции, а достоверно повышенный уровень формальдегида и специфических антител к нему, сопровождающих течение БА, указывает на участие гаптена в формировании иммунных нарушений при данной патологии.

Обсуждение

Постоянное воздействие гаптен-аллергенов вызывает активацию специфических Т-клеток, которые стимулируют синтез IgE В-клетками через секрецию цитокинов. Несколько исследований показали увеличение Т-хелперов

2-го типа (Th2) в периферической крови и дыхательных путях у обследованных детей с БА [11]. Результаты исследования показали повышение иммунологических маркеров CD4, CD25 и CD95 у детей группы наблюдения с АБА с достижением уровня значимости. Выявлены изменения гуморального иммунитета при БА в виде дисбаланса иммуноглобулинов классов М и А, гиперпродукции IgE_{общ.}. Доказана важная роль цитокинов в развитии аллергических реакций при АБА [12–14]. Результаты наших исследований показали, что у группы детей (АБА) с повышенным содержанием контангантов в крови выражены изменения аллергического и иммунного статуса с преимущественным угнетением экспрессии цитокинов, повышением специфических IgE к формальдегиду, что подтверждается проведёнными ранее исследованиями [15].

Ограничения при проведении исследований, связанные с реагентами и приборной базой, отсутствовали.

Заключение

По результатам проведённых исследований на примере детей г. Перми научно обоснованы индикаторные диагностические иммунологические маркеры, которые отражают особенности протекания атопической бронхиальной астмы у детского населения промышленно развитых территорий в условиях загрязнения биосред организма гаптенами-аллергенами техногенного генеза (хром, марганец и формальдегид), оказывающими модифицирующее и вспомогательное воздействие на механизмы формирования развития и течения бронхиальной астмы.

Литература

1. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., ред. *Профессиональный риск для здоровья работников (Руководство)*. М.: Тривант; 2003.
2. Луценко М.Т. Механизмы этиопатогенеза бронхиальной астмы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2004; (19): 7–11.
3. Мейл Д., Бростофф Д., Ройт А., Ройт И. *Иммунология*. Пер. с англ. М.: Мир; 2000.
4. Попов Н.Н., Куринная Е.Г. Молекулярные и клеточные механизмы развития аллергических реакций I типа. Основные принципы диагностики и лечения. *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия Медицина*. 2002; (3): 115–26.
5. Тажиметов Б.М., Дюсембаева А.Т., Абилова А.А., Исабекова У.А., Муканова С.М., Пернебекова С.П. Роль универсальных медиаторов в развитии бронхиальной астмы. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2014; (4): 35–6.
6. Наврузова Ш.И., Рахмонова Ш.К., Сулейманов С.Ф., Расулова О.Т. Уровень цитокинов у детей с бронхиальной астмой. *Вятский медицинский вестник*. 2015; (2): 87–8.
7. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma. *Immunity*. 2019; 50(4): 975–91. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
8. Bai Y., Zhou Q., Fang Q., Song L., Chen K. Inflammatory cytokines and 2-Lymphocyte subsets in serum and sputum in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 2206–10. <https://doi.org/10.12659/MSM.913703>
9. Dolgikh O.V., Kevorkov N.N. Diagnostics of the specific sensibilization to low-molecular compounds: formaldehyde as an example. *Russian Journal of Immunology*. 2002; 7(3): 268–70.
10. Балмасова И.П., Сепиашвили Р.И., Сепиашвили Я.Р., Малова Е.С. Патогенез бронхиальной астмы и генетический прогноз её развития. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 91(3): 60–6.
11. Грачева Л.А. *Цитокины в онкогематологии*. М.: 1996.
12. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. М.: Атмосфера; 2008.
13. Абаджиди М.А., Лукушкина Е.Ф., Маянская И.В., Толкачева Н.И., Ашкинази В.И. Уровни цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой. *Цитокины и воспаление*. 2002; 1(3): 9–14.
14. Офицеров В.И. *Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике*. Кольцово: ВекторБест; 2005.
15. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов. *Педиатрия*. 2007; (3): 124–8.

References

1. Izmerov N.F., Denisov E.I., eds. *Occupational Health Risk for Workers (Guidelines) [Professional'nyy risk dlya zdorov'ya rabotnikov (Rukovodstvo)]*. Moscow: Trovant; 2003. (in Russian)
2. Lutsenko M.T. Etiopatogenesis mechanisms of bronchial asthma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2004; (19): 7–11. (in Russian)
3. Male D.K., Brostoff J., Roth D., Roitt I. *Immunology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006.
4. Popov N.N., Kurinnaya E.G. Molecular and cellular mechanism of i type allergic reaction development. Basis principles of diagnostics and therapy. *Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta imeni V.N. Karazina. Seriya Meditsina*. 2002; (3): 115–26. (in Russian)
5. Tazhimetov B.M., Dyusembaeva A.T., Abilova A.A., Isabekova U.A., Mukanova S.M., Pernebekova S.P. Universal role of mediators in the development of asthma. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2014; (4): 35–6. (in Russian)
6. Navruzova Sh.I., Rakhmonova Sh.K., Suleymanov S.F., Rasulova O.T. Cytokine levels in children with bronchial asthma. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2015; (2): 87–8. (in Russian)
7. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma. *Immunity*. 2019; 50(4): 975–91. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
8. Bai Y., Zhou Q., Fang Q., Song L., Chen K. Inflammatory cytokines and 2-Lymphocyte subsets in serum and sputum in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 2206–10. <https://doi.org/10.12659/MSM.913703>
9. Dolgikh O.V., Kevorkov N.N. Diagnostics of the specific sensibilization to low-molecular compounds: formaldehyde as an example. *Russian Journal of Immunology*. 2002; 7(3): 268–70.
10. Balmasova I.P., Sepiashvili R.I., Sepiashvili Ya.R., Malova E.S. Bronchial asthma pathogenesis and genetic prognosis development. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2014; 91(3): 60–6. (in Russian)
11. Gracheva L.A. *Cytokines in Oncohematology [Tsitokiny v onkogematologii]*. Moscow; 1996. (in Russian)
12. *National program «Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention» [Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika»]*. Moscow: Atmosfera; 2008. (in Russian)
13. Abadzhi M.A., Lukushkina E.F., Mayanskaya I.V., Tolkacheva N.I., Ashkinazi V.I. Cytokines' level in oral cavity secretions of asthmatic children. *Tsitokiny i vospalenie*. 2002; 1(3): 27–35. (in Russian)
14. Ofitserov V.I. *Subclasses of Immunoglobulin G: Possibilities of Use in Diagnostic Practice [Podklassy immunoglobulina G: vozmozhnosti ispol'zovaniya v diagnosticheskoy praktike]*. Kol'tsovo: VektorBest; 2005. (in Russian)
15. Aleksandrova Yu.N. About the cytokine system. *Pediatriya*. 2007; (3): 124–8. (in Russian)