

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.248-053.2/5:616-085
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13006>
ISSN – 2073-8137

КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА, ПРОЦЕССА АПОПТОЗА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

В. Г. Чернуский¹, Н. Н. Попов^{1,2}, А. В. Летяго¹, О. Л. Говаленкова¹,
В. Л. Кашина-Ярмак¹, Е. В. Матвиенко¹

¹ Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, Украина

² Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова, Харьков, Украина

CORRECTION OF CHANGES OF HUMORAL AND CELL LINES OF IMMUNITY, APOPTOSIS PROCESS IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Chernuskiy V. G.¹, Popov N. N.^{1,2}, Letiago A. V.¹, Govalenkova O. L.¹,
Kashina-Yarmak V. L.¹, Matvienko E. V.¹

¹ Kharkov National University named after V. N. Karazin, Ukraine

² Institute of Microbiology and Immunology named after I. I. Mechnikov, Kharkov, Ukraine

Изучалось влияние иммуномодулирующей терапии (циклоферона) на состояние гуморального и клеточного звеньев иммунитета, процесса апоптоза у детей больных БА. Обследовано 120 детей в возрасте от 5 до 14 лет. Основная группа (n=60) – дети, получавшие базисную терапию согласно протоколам GINA (2011) и индуктор интерферона (циклоферон). Группа сравнения – дети, получавшие только базисную терапию (n=60). Изучали показатели клеточного иммунитета: CD₃, CD₄, CD₈, CD₄/CD₈, CD₁₉, гуморального – IgA, IgM, IgG, IgE, циркулирующие иммунные комплексы; уровень провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4; маркеры апоптоза – CD₉₅, sFASL, Caspase-1/ICE, Annexin V. Установлено, что у больных БА детей имеет место вторичное иммунодефицитное состояние по специфическому звену Т-лимфоцитов – снижение маркеров CD₈ Т-супрессоров, на фоне которого сохраняется продукция провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β и FAS-индуцированного апоптоза. Индуктор интерферона – циклоферон оказывает выраженное иммуномодулирующее действие на продукцию ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β , восстанавливает Т-систему иммунитета, снижает апоптоз клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы и эффекторных клеток, что способствует развитию длительной клинической ремиссии у данного контингента детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, цитокины, апоптоз

The aim of the study was to assess the effect of immunomodulatory therapy (by cycloferon) on the humoral and cellular immunity, the process of apoptosis in children with bronchial asthma (BA). 120 children with asthma aged from 5 to 14 years were examined. The main group (n=60) – children who received basic therapy according to the protocols GINA (2011) and the inducer of interferon (cycloferon). Comparison group – children who received only basic therapy (n=60). The indices of different immunity lines were studied: cell immunity – CD₃, CD₄, CD₈, CD₄/CD₈, CD₁₉, humoral immunity – IgA, IgM, IgG, IgE, circulating immune complexes; the level of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-4; markers of apoptosis – CD₉₅, sFASL, Caspase-1/ICE, Annexin V. In children with BA a secondary immunodeficiency was established according to the specific T-lymphocyte line, namely, a decrease in the markers of CD₈ T-suppressors was observed against the background of the preserved production of the pro-inflammatory cytokines and FAS-induced apoptosis. The interferon inducer – cycloferon exerts a pronounced immunomodulatory effect on the production of TNF- α , IL-4, IL-1 β , restores the T-system of immunity, reduces apoptosis of the cellular and tissue structures of the bronchopulmonary system and effector cells, which contributes to the development of prolonged clinical remission in this cohort of patients.

Keywords: bronchial asthma, children, cellular immunity, humoral immunity, cytokines, apoptosis

Бронхиальная астма (БА) остается одной из наиболее актуальных проблем педиатрии. Частота данной патологии растет с каждым годом, и, по данным ВОЗ, около 300 млн людей в мире на сегодняшний день страдают БА. Кроме того, рост частоты БА является и социальной

проблемой, так как данная патология приводит к ухудшению качества жизни больных, росту инвалидизации и смертности [1, 3, 4]. С учетом новых подходов к рассмотрению механизмов формирования БА предложены схемы терапии, представленные в Глобальной стратегии лечения и профи-

лактики БА (GINA 2009, 2011), которые позволяют в определенной мере улучшить состояние больного и уменьшить частоту рецидивов заболевания [5, 16]. Однако данные терапевтические методы показывают недостаточную эффективность в плане решения вопросов с многогранными нарушениями в иммунном статусе и не могут охватить всю мозаичность вовлечения тех или иных звеньев иммунитета в патогенез БА. Поэтому, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении данного заболевания, на сегодняшний день получить полного контроля над течением БА не удалось [10, 17–20].

Цель – оценить влияние иммуномодулирующей терапии на состояние клеточного, гуморального звеньев иммунитета и системы апоптоза у больных БА детей путем включения в стандартную базисную схему терапии индуктора интерферона (циклоферона).

Материал и методы. Работа выполнялась в рамках научно-исследовательской темы Института микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова.

В исследовании были включены 120 детей, больных БА, в возрасте от 5 до 14 лет, средний возраст составил $11,6 \pm 1,5$ лет. Для установления диагноза использовали международную классификацию болезней 10 пересмотра, протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей (Приказ МЗ Украины № 767, 2005), а при оценке терапевтического эффекта назначенной терапии – программу «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (GINA, 2011). Выделено три исследуемые группы. В основную группу ($n=60$) вошли дети, которые к базисной терапии получали дополнительно индуктор интерферона (циклоферон) по схеме: 150 мг на 1, 2, 4, 6 и 8-й день терапии (№ 5) и далее по 150 мг через 72 часа (№ 5) (всего 1500 мг). В группу сравнения включали детей ($n=60$), которые получали исключительно базисную терапию в зависимости от степеней тяжести заболевания. Группу контроля составили 25 здоровых детей.

При помощи реакции непрямой поверхностной иммунофлуоресценции с моноклональными антителами определяли абсолютное и относительное количество субпопуляций лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы CD_3 , CD_4 , CD_8 , CD_{19} , индекс иммунорегуляции (CD_4/CD_8); CD-маркеры: CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{95} (моноклеары, несущие на своей поверхности один из маркеров апоптоза – FAS/APO-1 рецептор). Определяли циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) [9]. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы фирмы «Labodia» (Швейцария) оценивали уровень общего сывороточного IgE.

Содержание в сыворотке крови у детей с БА растворимого мембранного маркера апоптоза FAS лиганда sFASL (sCD₁₇₈) определяли с помощью энзимсвязанного ИФА с использованием коммерческих наборов (Human sFAS Ligand, Human Caspase – 1/ICE, Human Annexin V) на автоматическом анализаторе «Coda» (Bio-Rad Laboratories, USA).

Количественный уровень цитокинов – ФНО- α , интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в крови определяли методом ИФА с помощью стандартных иммуноферментных тест-систем «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Исследование проведено с учетом основных положений и согласно этическим и морально-правовым требованиям Украинской ассоциации по биоэтике и нормам GCP (1992), GLP (2002), принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине.

При статистической обработке полученных данных вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку абсолютной величины (m). С целью подтверждения нормальности распределения рассчитывали коэффициент асимметрии и эксцесса по методу Г. Ф. Лакина (1990). Распределение было нормальным, поэтому достоверность отличий определяли по значениям t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у больных БА легкой степени, получавших исключительно базисную терапию, из всех показателей отмечено достоверное повышение только ЦИК ($p < 0,05$) и IgE ($p < 0,05$) (табл.). При среднетяжелой и тяжелой степени имело место кардинальное изменение практически всех показателей, отражающих исследуемые звенья иммунитета. Это проявилось нарушениями клеточного звена в виде уменьшения содержания зрелых Т-клеток (CD_3), Т-клеток, обладающих супрессорной и цитотоксической активностью (CD_8), повышения индекса иммунорегуляции (CD_4/CD_8) за счет снижения последнего и значительного роста CD_{95} , которые несет на своей поверхности один из маркеров апоптоза – FAS/APO-1 рецептор. В целом данная диагностическая картина отражала общепринятые механизмы развития БА [2, 3, 7]. Развитие сенсбилизации обусловлено действием как самих антигенов микроорганизмов, так и активацией ими гиперпродукции ИЛ-4 и IgE (данные показатели возрастали в группе сравнения в несколько раз ($p < 0,05$), что отражает запуск иммунного ответа через Th-2-тип и усугубляет тяжесть течения БА [11, 13, 14]. Данные процессы формируются также на фоне снижения интерфероновой статуса, что было показано в ранее опубликованных работах [14]. Параллельно гиперпродукции IgE отмечалось снижение содержания IgG ($p < 0,05$), который выполняет эффекторные и регуляторные функции, обеспечивая инактивацию антигенов микроорганизмов и их токсинов. На фоне снижения защитных механизмов имела место активация факторов, стимулирующих аллергическую воспалительную реакцию в структурах бронхолегочной системы у детей. Так, нами отмечен существенный рост уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β ($p < 0,05$), ЦИК ($p < 0,05$). Учитывая тот факт, что по современным взглядам терапевтический подход к лечению БА осуществляется исходя из патогенетических аспектов ее развития, он должен обеспечивать устранение аллергического воспаления, уменьшение гиперактивности бронхов, восстановление бронхиальной проходимости, предупреждение процессов ремодуляции стенки бронхиального дерева [1, 10, 12]. По нашим данным, стандартная базисная терапия, рекомендованная GINA, не оказывала желаемого эффекта, несмотря на противовоспалительную терапию, включающую ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды (ГКС). Очевидно, это отчасти связано с активацией патогенной и условно-патогенной микрофлоры в бронхолегочной системе на фоне ГКС. И здесь большое значение играет выбор препарата ГКС. В одной из наших работ [15] показано, что галогенсодержащие ГКС обладают сопутствующей антимикробной активностью в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры и грибов рода *Candida*. Однако сегодня именно эта особенность не учитывается при выборе ингаляционного глюкокортикостероидного препарата. Учитывая изменения в состоянии клеточного и гуморального звеньев иммунитета, в ряде исследований подчеркивается необходимость для их нормализации включение в базисную терапию препаратов иммуномодулирующего действия [8, 14, 16].

Таблица

Содержание факторов клеточного, гуморального иммунитета и системы апоптоза у детей на фоне терапии, проводимой в зависимости от степеней тяжести БА (M±m)

Показатель	Контроль	Дети, получающие базисную терапию и индуктор интерферона			Дети, получающие базисную терапию		
		Лёгкая n=20	Средняя n=20	Тяжёлая n=20	Лёгкая n=20	Средняя n=20	Тяжёлая n=20
CD ₁₉ , %	18,18±1,30		18,60±2,13	17,90±2,14	18,20±1,14	17,90±1,12	16,60±1,18
CD ₃ , %	61,48±1,70	61,80±4,21	60,20±3,85	59,90±4,26	60,50±4,21	57,90±3,73	55,90±2,64*
CD ₄ , %	30,17±1,80	31,20±2,84	32,40±3,25	33,60±2,89	30,30±1,92	32,70±2,61	31,90±2,43
CD ₈ , %	26,19±1,40	26,2±2,1	25,20±1,18 °	23,80±1,36* °	22,10±1,82	18,90±1,18	15,10±1,16*
CD ₄ / CD ₈ , усл. ед.	1,16±0,10	1,20±0,19	1,30±0,14	1,40±0,16	1,40±0,18	1,7±0,21	2,00±0,28*
CD ₉₅ , %	5,90±0,75	6,36±1,19	10,18±2,96* °	14,23±4,37* °	19,72±1,58	34,67±3,26*	53,17±3,13*
ФНО-α, пг/мл	42,2±6,4	42,65±3,81	84,37±4,22* °	102,64±8,84* °	69,76±5,80	159,5± 7,5*	185,7±8,4*
ИЛ-4, пг/мл	54,5±15,4	55,2±3,7	72,4±4,8* °	101,3±6,9* °	60,2±7,6	101,7±11,4*	162,4±13,5*
ИЛ-1β, пг/мл	42,3±8,7	43,1±2,5	74,2±3,7* °	96,7±5,3* °	47,2±6,3	159,4±10,3*	168,2±14,7*
sFASL (sCD ₁₇₈), пг/мл	4,60±0,32	4,80±0,29	6,30±0,46	11,4±2,7* °	4,90±0,34	13,6±3,3*	24,7±4,3*
Caspase-1/ICE, пг/мл	9,80±0,87	10,10±0,69	11,80±0,74	14,6±2,6* °	10,2±2,6	19,3±3,7*	32,3±4,4*
Annexin V, нг/мл	6,50±0,46	6,90±0,48	12,7±2,4* °	15,2±3,5* °	7,2±1,6	24,5±3,8*#	31,3±4,2*#
ЦИК, ед. опт. плотн.	30,3±2,4	41,3±3,1	63,4±4,7* °	71,3±5,4* °	111,70±6,85*	128,40±7,58*	159,20±9,82*
IgM, г/л	1,53±0,03	1,52±0,03	1,43±0,08	1,35±0,06*	1,31±0,23	1,21±0,14	1,11±0,16*
IgA, г/л	1,24±0,05	1,18±0,06	1,32±0,08	1,67±0,11*	1,25±0,09	1,34±0,16	1,20±0,11
IgG, г/л	13,20±0,39	12,70±1,43	12,30±1,64 °	11,20±1,49* °	11,90±1,18	8,00±1,12*	7,80±1,21*
IgE, КЕ/л	53,36±3,21	64,20±4,23	79,60±6,13* °	134,8±11,5* °	80,4±6,88*	151,1±11,6*#	171,30±10,16*#

Примечание: °p<0,05 – между показателями основной группы и группы сравнения; # p<0,05 – отличия показателей средней и тяжелой БА по сравнению с легким течением; * p<0,05 – между показателями основной группы, группы сравнения с контролем.

Нами отмечено, что при включении в базисную терапию иммуномодулятора (циклоферона) выраженность провоспалительного компонента изменялась за счет снижения ФНО-α и ИЛ-1β (p<0,05), уменьшался аллергический компонент, представленный IgE (p<0,05), активизировались защитные механизмы, что нашло отражение в увеличении Т-супрессоров (CD₈), и за счет этого имело место снижение индекса иммунорегуляции. На улучшение защитных свойств указывал также рост IgG (p<0,05), уровень которого даже при тяжелом течении БА был существенно выше, чем в группе сравнения, а также снижение в несколько раз уровня ЦИК (p<0,05). В целом следует отметить, что на сегодняшний день необходимость иммуномодулирующей терапии БА подтверждается рядом исследований, однако на законодательном уровне данный вопрос находится в стадии рассмотрения.

При исследовании факторов апоптоза при БА у детей, получавших только базисную терапию, установлено, что имело место существенное повышение уровней растворимого мембранного маркера апоптоза FAS лиганда sFASL (sCD₁₇₈), провоцирующего клетки, несущие на своей поверхности FAS-рецепторы, к апоптозу, фермента, характеризующего ранние стадии эффекторного апоптоза, преобразующего ИЛ-1β Caspase-1 ICE (ICE-ИЛ-1b Converting Enzyme), и белка Annexin V (V_{ac}-a). Тогда как сочетанное с препаратами базисной терапии применение циклоферона показало ингибирующее влияние на процесс апоптоза –

как на маркеры его ранней стадии (sFASL (sCD₁₇₈) и фермента эффекторного этапа апоптоза Caspase-1), так и поздних стадий (CD₉₅ и белка Annexin V), обеспечивая тем самым развитие длительной клинической ремиссии БА у детей.

Заключение. У детей, больных БА, имеет место вторичное иммунодефицитное состояние по специфическому звену Т-лимфоцитов, на фоне которого сохраняется продукция провоспалительных цитокинов и FAS-индуцированного апоптоза. При этом на фоне базисной терапии БА, предложенной GINA (2011), не происходит полного восстановления показателей иммунной системы, а при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания многократные иммунологические поломки усугубляются, усиливая процесс индуцированного апоптоза не только клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы, но и эффекторных клеток иммунной системы, переводя патологический процесс на аутоиммунную основу. Индуктор интерферона – циклоферон оказывает выраженное иммуномодулирующее действие на способность макрофагов восстанавливать продукцию ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-1β и Т-систему иммунитета, снижать процесс апоптоза клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы и эффекторных клеток, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, что способствует пролонгированию клинической ремиссии заболевания у данного контингента детей.

Литература

1. Балаболкин, И. И. Респираторные аллергические заболевания у детей / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, И. А. Ларькова // Иммуноterapia :

руководство для врачей / под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. – М. : Гэотар-Медиа, 2011. – 672 с.
2. Балаболкин, И. И. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей /

- И. И. Балаболкин, И. Е. Смирнов, В. А. Булгакова [и др.] // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2006. – № 1. – С. 26–35.
3. Балаболкин, И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова. – Москва : МИА, 2015. – 144 с.
 4. Геппе, Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 76–82.
 5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
 6. Кайдашев, И. П. Т-клеточная регуляция при atopических заболеваниях / И. П. Кайдашев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 9. – С. 18–21.
 7. Караулов, А. В. Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов лейкоцитами периферической крови у больных бронхиальной астмой в стадии обострения / А. В. Караулов, Н. Ю. Анисимова, Ю. И. Лолжикова [и др.] // Рос. биотерапевтический журн. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 93–96.
 8. Лазуткина, Е. Л. Эффективность применения индуктора интерферона в период обострения бронхиальной астмы на фоне респираторной вирусной инфекции / Е. Л. Лазуткина, Л. Л. Лазаренко, Ю. С. Ландышев [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 43. – С. 23–27.
 9. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – Москва : Медицина, 2000. – 544 с.
 10. Охотникова, Е. Н. Бронхиальная астма у детей раннего возраста: особенности лечения / Е. Н. Охотникова // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 4. – С. 5–11.
 11. Охотникова, Е. Н. Патогенетические особенности бронхообструктивного синдрома у детей и современные возможности неотложной терапии / Е. Н. Охотникова // Астма и аллергия. – 2013. – № 2. – С. 52–61.
 12. Рекалова, Е. М. Механизмы формирования вторичной иммунной недостаточности и возможности ее коррекции / Е. М. Рекалова // Астма та алергія. – 2013. – № 1. – С. 13–15.
 13. Свиридова, В. С. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях / В. С. Свиридова, В. В. Климов, А. А. Денисов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 38–47.
 14. Чернуский, В. Г. Роль неспецифических факторов иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы у детей / В. Г. Чернуский // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 2. – С. 119–124.
 15. Чернуский, В. Г. Метил- и галогенсодержащие глюкокортикостероиды и их сопутствующие антимикробные свойства в отношении микроорганизмов, выделенных из мокроты детей, больных бронхиальной астмой / В. Г. Чернуский, О. Л. Говаленкова, А. В. Летяго // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2015. – № 3. – С. 49–52.
 16. Чернышева, О. Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей / О. Е. Чернышева // Здоровье ребенка. – 2014. – № 5. – С. 84–90.
 17. Чернуский, В. Г. Антимикробная активность глюкокортикостероидов при бронхиальной астме у детей / В. Г. Чернуский, А. В. Летяго, Е. В. Матвиенко [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии, детской кардиологии – 2016. – № 1. – С. 200–204.
 18. Papadopoulos, N. G. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67. – P. 976–997.
 19. Renz, H. The central role of T-cells in allergic sensitization and IgE regulation / H. Renz // Exp. Dermatol. – 2009. – Vol. 4. – P. 173–178.
 20. Wang, F. Different inflammatory phenotypes in adult and children with acute asthma / F. Wang, X. Y. He, K. J. Baines [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 57. – P. 643–648.
 11. Okhotnikova Ye. N. *Astma i allergiya. – Asthma and allergies.* 2013;2:52-61.
 12. Rekalova E. M. *Astma ta alergija. – Asthma and allergies.* 2013;1:13-15.
 13. Sviridova V. S., Klimov V. V., Denisov A. A. *Sibirsky onkologicheskyy zhurnal. – Siberian Journal of Oncology.* 2010;3:38-47.
 14. Chernuskij V. G. *Ekspierimental'na i klinichna medicina. – Experimental and clinical medicine.* 2013;2:119-124.
 15. Chernuskij V. G., Govalenkova O. L., Letjago A. V. *Problemi bezpererвної medichnoї osviti ta nauki. – Problems of continuous medical training and science.* 2015;3:49-52.
 16. Chernysheva O. Ye. *Zdorovyе rebenka. – Child's Health.* 2014;5:84-90.
 17. Chernuskij V. G., Letyago A. V., Matvienko E. V. *Aktual'nye voprosy pediatrii, neonatologii, detskoj kardiologii. – Topical issues of Pediatrics, neonatology, pediatric cardiology.* 2016;1:200-204.
 18. Papadopoulos N. G. *Allergy.* 2012;67:976-997.
 19. Renz H. *Exp. Dermatol.* 2009;4:173-178.
 20. Wang F., He X. Y., Baines K. J. *Eur. Respir. J.* 2011;57:643-648.
- References**
1. Balabolkin I. I., Bulgakova V. A., Larkova I. A. Immunoterapiya: rukovodstvo dlya vrachev. M.: «Geotar-Media»; 2011.
 2. Balabolkin I. I., Smirnov I. Ye., Bulgakova V. A. *Immunopatologiya. Allergologiya Infektologiya. – International journal of Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2006;1;26-35.
 3. Balabolkin I. I., Bulgakova V. A. Moskva: «MIA»; 2015.
 4. Geppe N. A. *Pediatriya. – Pediatrics.* 2012;91(3):76-82.
 5. Globalnaya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhialnoy astmy. Pod red. Belevskogo. M.: «Rossyskoye respiratornoye obshchestvo»; 2012.
 6. Kaydashev I. P. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya. – Clinical Immunology. Allergology. Infectology.* 2011;9:18-21.
 7. Karaulov A. V., Anisimova N. Yu., Lolzhikova Yu. I. *Ros. Bioterapevtichesky zhurn. – Grew. Biotherapeutic journal.* 2010;9(4):93-96.
 8. Lazutkina Ye. L., Lazarenko L. L., Landyshev Yu. S. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya. – Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2012;43:23-27.
 9. Nazarenko G. I., Kishkun A. A. Moskva: «Meditsina»; 2000.
 10. Okhotnikova Ye. N. *Klinicheskaya immunologiya, allergologiya, infektologiya. – International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2014;4:5-11.

Сведения об авторах:

Чернуский Вячеслав Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии медицинского факультета; тел.: 38(057)2625019; e-mail: pediatrics@karazin.ua

Попов Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической иммунологии и аллергологии; тел.: 38(057)7075450; e-mail: okia@karazin.ua

Летяго Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; тел.: 38(099)7783723; e-mail: annalet@ukr.net

Говаленкова Ольга Львовна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 38(057)2625019; e-mail: pediatrics@karazin.ua

Кашина-Ярмак Виктория Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 38(057)2625019; e-mail: pediatrics@karazin.ua

Матвиенко Елена Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89192777174; e-mail: tabletk-a-2013@mail.ru