

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ХЕЛПЕРОВ 17 ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Просекова Е.В., Плехова Н.Г., Турянская А.И., Сабыныч В.А.

*ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Владивосток, Россия*

Резюме. Фенотипы бронхиальной астмы и аллергического ринита разделяются в зависимости от преобладающего направления иммунного ответа по профилю Т-лимфоцитов и спектру цитокинов, регулирующих субпопуляции Т-лимфоцитов хелперов. Актуальными являются исследования патогенетических механизмов различных фенотипов аллергических заболеваний дыхательных путей и оценка структурно-функциональных характеристик Th17-лимфоцитов и интерлейкина-17.

Цель исследования – провести анализ субпопуляций Th17-лимфоцитов и интерлейкинов-17A, 17F при atopической бронхиальной астме и аллергическом рините у детей.

Проведена комплексная оценка структурно-функциональных характеристик Т-хелперов 17 у 60 детей в возрасте 3-11 лет с верифицированным диагнозом «атопическая бронхиальная астма» (у 44 (73,33%) детей БА сочеталась с аллергическим ринитом) и 30 здоровых сверстников, составивших группу контроля. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD19, CD45RA, CD45RO и CD196. Для определения внутриклеточного содержания IL-17 использовали моноклональные антитела против IL-17A (клон REA1063), меченные PE-Vio770, изотипический контроль антитела против REA (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли содержание общего, специфического IgE и интерлейкинов-17A и 17F. Статистическую обработку результатов проводили с использованием прикладных программ Statistica 10.

Исследования функциональных и количественных характеристик иммунокомпетентных клеток у детей с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом выявили вариативность относительного и абсолютного количества субпопуляций CD3⁺CD4⁺CD8⁺, CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺ и CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺CD45RO⁺-Т-лимфоцитов в периферической крови без значимых различий по отношению к показателям для здоровых сверстников ($p < 0,001$). Значимое повышение количества Т-лимфоцитов у детей с atopической бронхиальной астмой было обнаружено в отношении субпопуляции CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CD45RO⁺ ($p < 0,001$), дифференцированной популяции CD3CD4⁺-позитивных Т-хелперов ($p < 0,05$) и субпопуляции Th-эффекторов, экспрессирующих обе изоформы рецептора CD45RA и CD45RO ($p < 0,01$). У детей с сочетанием atopической бронхиальной астмой и аллергического ринита удельный вес CD4CD45RO-позитивных клеток памяти был ниже ($p < 0,001$), а количество CD8⁺CD45RO⁺-Т-лимфоцитов, напротив, выше ($p < 0,025$), чем в группе здоровых сверстников.

Адрес для переписки:

*Плехова Наталья Геннадьевна
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2.
Тел./факс: 8 (423) 242-97-78.
E-mail: pl_nat@hotmail.com*

Address for correspondence:

*Plekhova Natalia G.
Pacific State Medical University
690002, Russian Federation, Vladivostok, Ostryakov ave., 2.
Phone/Fax: 7 (423) 242-97-78.
E-mail: pl_nat@hotmail.com*

Образец цитирования:

*Е.В. Просекова, Н.Г. Плехова, А.И. Турянская,
В.А. Сабыныч «Структурно-функциональная
характеристика субпопуляции Т-хелперов 17
при аллергических заболеваниях органов дыхания
у детей» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21,
№ 6. С. 1023-1032.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1023-1032*

© Просекова Е.В. и соавт., 2019

For citation:

*E.V. Prosekova, N.G. Plekhova, A.I. Turyanskaya,
V.A. Sabynych "Structural and functional characteristics
of the T helpers 17 subpopulation in allergic diseases of
the respiratory organs in children", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 6,
pp. 1023-1032.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1023-1032*

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1023-1032

Диагностически значимое увеличение абсолютного и относительного количества Т-хелперов 17 типа с изменением их функциональных характеристик, как по степени экспрессии рецептора хемокина CCR6 (CD196), так и по наличию в них интерлейкина-17А, было установлено у детей с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Анализ содержания указанной субпопуляции Т-хелперов 17 типа и концентрации интерлейкинов-17А, 17F в сыворотке крови детей при atopической бронхиальной астме и аллергическом рините показал вариативность функциональных и количественных характеристик клеток в зависимости от распространенности аллергического воспаления, наличие дисбаланса в системе интерлейкина-17, а также влияние Th17-лимфоцитов на различные ассоциированные с Th1- и Th2-ответом аспекты воспаления и гиперреактивности бронхов.

Ключевые слова: Т-хелперы 17, интерлейкин-17А, интерлейкин-17F, аллергический ринит, atopическая бронхиальная астма, дети

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE T HELPER 17 SUBPOPULATION IN ALLERGIC DISEASES OF THE RESPIRATORY ORGANS IN CHILDREN

Prosekova E.V., Plekhova N.G., Turyanskaya A.I., Sabynych V.A.

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Phenotypes of asthma and allergic rhinitis are classified depending on the prevailing direction of the immune response the T lymphocyte profile and spectrum of cytokines that regulate the subpopulations of T lymphocyte helper cells. Therefore, the studies on the pathogenesis in various phenotypes of allergic respiratory diseases, and assessment of structural and functional characteristics of Th17 lymphocytes and interleukin 17 are relevant. The purpose of the present study was to analyze the subpopulations of Th17 lymphocytes and IL-17A, IL-17F interleukins in children with atopical asthma and allergic rhinitis. Materials and methods: a comprehensive assessment of structural and functional characteristics of T helper cells was carried out in 60 children aged 3-11 years with a verified diagnosis of atopical asthma. In 44 children (73.33% of total) bronchial asthma was combined with allergic rhinitis, and 30 healthy peers formed the control group. The population and subpopulation composition of blood lymphocytes was assessed by flow cytometry using monoclonal antibodies to CD3, CD4, CD8, CD19, CD45RA, CD45RO and CD196. To determine the intracellular content of IL-17, monoclonal antibodies against IL-17A (clone REA1063) labeled with PE-Vio770, isotypic control of antibodies against REA (Miltenyi Biotec GmbH, Germany) were used. The contents of total, specific IgE and interleukins IL-17A and IL-17F were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay in the blood serum. Statistical processing of the results was performed using the "Statistica 10" applied software. When studying functional and quantitative characteristics of immunocompetent cells in children with atopical bronchial asthma and allergic rhinitis, a sufficient variability was revealed for relative and absolute numbers of CD3⁺CD4⁻CD8⁺, CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺ and CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺CD45RO⁻T lymphocyte subpopulations in peripheral blood, without significant differences with appropriate parameters in healthy controls ($p < 0.001$). A significant increase in the number of T lymphocytes was found in children with atopical bronchial asthma, with respect to CD3⁺CD8⁺CD45RA⁻CD45RO⁺ subpopulation ($p < 0.001$), the differentiated population of CD3⁺CD4⁺ positive T helpers ($p < 0.05$), and the Th effector subpopulations expressing both isoforms of CD45RA and CD45RO receptor ($p < 0.01$). The proportion of CD4⁺CD45RO⁺ positive memory cells in children with atopical bronchial asthma and allergic rhinitis proved to be lower ($p < 0.001$), and the number of CD8⁺CD45RO⁺T lymphocytes, on the contrary, was higher ($p < 0.025$) than in the group of healthy controls. A diagnostically significant increase in the absolute and relative amounts of T helper 17 type with detectable changes in their functional characteristics, i.e., by the CCR6 chemokine receptor (CD196) expression levels, and presence of IL17A interleukin in children with atopical asthma and allergic rhinitis. The contents of this T helper 17 type subpopulation, and concentration of interleukins IL-17A, IL-17F in the blood serum of children with atopical asthma and allergic rhinitis showed the variability of functional and quantitative characteristics of cells that depended on the prevalence of allergic inflammation, evident imbalance in the interleukin 17 system, and the influence of Th17 lymphocytes on various aspects of inflammation and bronchial hyperreactivity associated with Th1 and Th2 response.

Keywords: T helper 17, 17A, 17F interleukins, allergic rhinitis, atopical bronchial asthma, children

Введение

В последние десятилетия значительные масштабы приобретает распространенность аллергических заболеваний у детей, среди которых бронхиальная астма и аллергический ринит являются глобальной медико-социальной проблемой здравоохранения [12, 15, 37]. Клинические фенотипы бронхиальной астмы и аллергического ринита разделяются в зависимости от преобладающего направления иммунного ответа по профилю Т-лимфоцитов. Биомаркерами эндотипов заболеваний являются цитокины, регулирующие и определяющие профиль Т-лимфоцитов хелперов (Th1, Th2, Th17) [7, 35].

На современном этапе бронхиальная астма и аллергический ринит рассматриваются как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в эффекторной фазе которого участвует широкий спектр иммунокомпетентных клеток и цитокинов [10, 11, 20, 35, 37]. Патогенетические механизмы бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) имеют генетическую основу, включают дисбаланс Th1/Th2-опосредованных иммунных реакций с преобладанием Th2-профиля иммунного ответа с формированием предрасположенности развития реакций гиперчувствительности немедленного типа с эозинофильным воспалением в дыхательных путях [1, 11, 17, 23, 36]. Развитие и персистенция нейтрофильного воспаления при БА обусловлены активацией Th17-клеток и ассоциируются с продуктами активных нейтрофилов (нейтрофильной эластазой, 1-антитрипсином, IL-8, IL-17) [16]. Поляризация иммунного ответа в направлении образования Th17-клеток играет определяющую роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний человека, включая аллергические заболевания [9, 18, 31].

В формировании и дифференцировке Th17 участвуют трансформирующий фактор роста β , IL-1 и IL-6, факторы транскрипции. Th-регуляторные (Treg) подавляют экспрессию фактора транскрипции ROR γ t (retinoic acid-receptor-related orphan receptor), а под влиянием провоспалительных цитокинов могут трансформироваться в Th17-клетки [23, 30]. Дифференцировка наивных Т-клеток в эффекторы сопровождается приобретением цитокинового профиля, определяющего их функциональную активность. Современные методологические технологии позволяют проводить анализ отдельных субпопуляций лимфоцитов Th на основании продукции ими цитокинов [27]. Изучение уровней цитокинов предоставляет информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, тяжести и распространенности

воспалительного процесса, активации клеток-эффекторов, стадии развития аллергических и аутоиммунных заболеваний, что актуально при дифференциальной диагностике иммунопатогенетических механизмов. Актуальными являются исследования патогенетических механизмов различных фенотипов аллергических заболеваний дыхательных путей и оценка структурно-функциональных характеристик Th17-лимфоцитов и интерлейкина-17.

Цель исследования – провести анализ субпопуляций Th17-лимфоцитов и интерлейкинов-17A, 17F при atopической бронхиальной астме и аллергическом рините у детей.

Материалы и методы

В исследование включено 90 детей в возрасте 3-11 лет, из них 60 детей с верифицированным диагнозом «атопическая бронхиальная астма» с легким (11,67%) и средней степени тяжести (88,33%) клиническим течением болезни с противовоспалительной базисной терапией ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами, у 44 (73,33%) детей БА сочеталась с аллергическим ринитом, и 30 здоровых детей, составивших группу сравнения (контроля). Все дети наблюдались в КГБУЗ «Владивостокский клиничко-диагностический центр». Верификация фенотипа заболевания проводилась в соответствии с рекомендациями международных согласительных документов PRACTALL (2008), European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Global strategy for asthma management and prevention (2018) и ARIA (2016) [20]. Критериями исключения из исследования являлись вирус-индуцированный фенотип, тяжелое течение бронхиальной астмы и применение иммунокорректирующих препаратов в предшествующие шесть месяцев. Клинико-лабораторное обследование осуществляли на кафедре клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии и в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Дизайн исследования одобрен Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России 23.06.2014 года, протокол № 7.

Подготовку образцов периферической крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с национальными рекомендациями [6]. Для выявления субпопуляций лимфоцитов периферическая кровь пациентов забиралась в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА (BD Vacutainer®). Удаление эритроцитов из образцов проводили с использованием лизирующего раствора Red Blood Cell Lysis Solution (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Для удаления эритроци-

тов образцы тоекратно отмывали раствором Версена (ООО ПанЭко, Москва) путем центрифугирования и ресуспендирования клеточного осадка. Иммунофенотипирование клеток проводили с использованием моноклональных антител мыши, специфичных к человеческим и конъюгированных с FITC, фикоэритрином (PE), аллофикоцианином (APC) и VioBlue (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Иммунологические параметры включали в себя следующие показатели: стандартное иммунологическое исследование: Т-лимфоциты (CD3⁺), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺), цитотоксические Т-клетки (CD3⁺CD8⁺), В-лимфоциты (CD19⁺); дополнительное исследование: определение экспрессии дифференцировочного антигена CD45 с изоформами RA и RO (клон T6D11 и REA611 соответственно, Miltenyi Biotec GmbH, Германия) на субпопуляциях наивных Т-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺), «терминально дифференцированных» CD45RO-позитивных Th-клетках памяти (CD3⁺CD4⁺CD45RA⁻CD45RO⁺), а также несущих две изоформы дубль-позитивных переходных Th-клетках (CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺CD45RO⁺). Th17-клетки идентифицировали как CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺CD196⁺ события с добавочным сигналом на наличие экспрессии рецептора к хемокину CCR6, специфичному для Th17-клеток (CD196 (CCR6)-APC, клон REA277; Miltenyi Biotec GmbH, Германия) [14]. Для определения внутриклеточного содержания цитокина IL-17 использовали моноклональные антитела против IL-17A (клон REA1063), меченные PE-Vio770, изотипический контроль антитела против REA (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Пермеабиллизацию клеток проводили с использованием Inside Perm раствора (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) в течение 5 минут при комнатной температуре в темноте, добавляли фосфатно-солевой буфер и центрифугировали в течение 5 минут при 500 g, после чего удаляли супернатант. Подбор оптимальных комбинаций антител и конъюгированных с ними флуорохромов производили на основании принципов, изложенных в литературе [25]. Окрашивание моноклональными антителами проводили одновременно для поверхностных и внутриклеточных маркеров в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте. Для исключения неспецифического связывания моноклональных антител использовался соответствующий флуорохром-конъюгированный изотипический контроль. Для поправки на неспецифическое окрашивание из полученного значения вычитали процент клеток, позитивных при окраске изотип-контролем (как правило, менее 1%).

Субпопуляции лимфоцитов определяли методом мультицветной проточной цитометрии, используя автоматический анализатор – проточ-

ный цитофлуориметр MACSQuant TM Analyzer 10 (Miltenyi Biotec GmbH, Германия), оснащенный тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Данные анализировали, набирая не менее 30 000 лейкоцитов в образце. Популяция CD3⁺PE-меченных лимфоцитов гейтировалась с использованием флуоресцентного канала (FL3) и параметра бокового светорассеяния (SSC). Соответственно, двухпараметровые дот-плоты были созданы для оценки процентного содержания CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺ (Th naïve), CD3⁺CD4⁺CD45RA⁻CD45RO⁺ (Th em, эффекторные Т-клетки памяти), CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺CD45RO⁺ (Th eff), CD3⁺CD4⁺CD196⁺ (Th17 CD196⁺) и CD3⁺CD4⁺IL-17A⁺ (Th IL-17A). Изотипический контроль использовали для подтверждения специфичности моноклональных антител. Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ MACSQuantify™ Software v. 2.5 (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) и Kaluza™ v. 1.2 (Beckman Coulter, США).

Концентрации общего и специфического IgE и интерлейкинов-17A и 17F в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов согласно прилагаемой инструкции (определение IgE в МЕ/мл, ООО «Компания Алкор Био», Санкт-Петербург; порог чувствительности 1,0 МЕ/мл и IL-17A и IL-17F в пг/мл, порог чувствительности 0,5 и 3,3 пг/мл соответственно, eBiociens, Bender Medsystems GmbH, Австрия). Уровни иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA определяли с помощью турбидиметрии (COBA-S INTEGRA – 800).

Для статистической обработки цифровых данных использовали методы параметрической (при нормальном распределении показателей и коэффициенте вариации $CV \leq 30\%$) и непараметрической (при распределении, отличном от нормального, и коэффициенте вариации $CV > 30\%$) статистики с использованием программы Statistica 10. Проводили подсчет средней арифметической (M), медианы (Me), среднего квадратичного отклонения (σ), средней ошибки средней арифметической ($\pm m$), верхнего и нижнего квартиля ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$), доверительного интервала (ДИ), коэффициента достоверности показателя (t) и различий (t и p). Использовали методы корреляционного анализа при подсчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена с проверкой нормальности распределения значений признака (Шапиро–Уилка). Объем выполненных исследований и использование соответствующих статистических методов позволили оценить результаты с достоверностью и критическим уровнем значимости $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (АЗ) ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ЗДОРОВЫХ СВЕРСТНИКОВ

TABLE 1. INDICATORS OF IMMUNE CELLS IN THE PERIPHERAL BLOOD OF CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES (AD) OF THE RESPIRATORY SYSTEM AND HEALTHY PEERS

№	Показатели, единицы измерения удельного веса и абсолютного числа Indicators, units of measurement specific weight and absolute number		Группы наблюдения Monitoring groups				Критерий Стьюдента, вероятность ошибки Student's t-test, probability of error
			здоровые дети healthy children (n = 30)		дети с АЗ children with AD (n = 60)		
			M±m	ДИ CI	M±m	ДИ CI	t * p
1	Лейкоциты Leukocytes	10 ⁹ /л 10 ⁹ /l	7,31±0,30	6,81-7,81	7,39±0,13	6,89-7,90	0,35 (p > 0,05)
2	Лимфоциты Lymphocytes	%	44,39±1,74	41,51-47,27	37,10±1,65	34,36-39,83	3,05 (p < 0,01)
		10 ⁹ /л 10 ⁹ /l	3,37±0,18	3,08-3,66	2,78±0,16	2,52-3,06	2,53 (p < 0,05)
3	Гранулоциты Granulocytes	%	46,26±1,16	44,33-48,18	54,98±1,94	50,76-58,20	3,87 (p < 0,01)
		10 ⁹ /л 10 ⁹ /l	3,48±0,19	3,15-3,81	4,11±0,21	3,74-4,47	2,12 (p < 0,05)
4	Т-лимфоциты T lymphocytes CD3 ⁺ CD19 ⁻	%	71,26±1,15	69,34-73,17	71,03±0,90	69,53-72,94	0,13 (p > 0,05)
		кл/мкл cells/μl	2356,90±126,95	2146,17-2567,65	1902,83±112,39	1716,26-2089,41	2,44 (p < 0,05)
5	В-лимфоциты B lymphocytes CD3 ⁺ CD19 ⁺	%	16,49±0,91	14,99-17,99	15,23±0,69	14,05-16,41	1,01 (p > 0,05)
		кл/мкл cells/μl	548,59±41,31	480,02-617,16	412,92±34,35	355,89-469,93	2,31 (p < 0,05)

Примечание. ДИ – доверительный интервал 95-99%, t – p – коэффициент достоверности различий показателей в исследуемых группах.

Note. CI, confidence interval 95-99%; t – p, coefficient of reliability of differences in the tested groups.

Результаты

У детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания по сравнению со здоровыми сверстниками выявлены: равнозначная обеспеченность лейкоцитами, преобладание гранулоцитов, снижение абсолютного числа лимфоцитов и Т-лимфоцитов, низкое абсолютное число В-лимфоцитов (табл. 1).

У детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом выявлено повышенное содержание сывороточного общего IgE (318,20±25,23 МЕ/мл, ДИ 306,69-443,89 МЕ/мл против 51,80±14,19 МЕ/мл, ДИ- 25,95-79,96 МЕ/мл в группе здоровых сверстников, соответственно, при p < 0,01). Значимые уровни специфического IgE к неинфекционным аллергенам определялись только в группе детей с аллергическими заболеваниями.

В группе здоровых детей исследования в сыворотке крови уровня IL-17A выявили вариации показателей в диапазоне от 23,8 до 97,9 пг/мл с медианой (Me) 68,75 пг/мл, нижним и верхним квартилями (Q_{0,25}-Q_{0,75}) 47,4-83,31 пг/мл и значительно более высокое содержание IL-17A у детей с БА (89,8-365,5 пг/мл с Me = 123,7 пг/мл и Q_{0,25}-Q_{0,75} – 107-139 пг/мл). В группе детей с БА в сочетании с АР показатели сывороточного содержания IL-17A в сравнении с данными детей с БА были выше (Me = 126,25 пг/мл, Q_{0,25}-Q_{0,75} – 106,03-150,08 пг/мл и Me = 119,5 пг/мл, Q_{0,25}-Q_{0,75} – 108,5-125,9 пг/мл соответственно). В исследовании не зафиксировано различий в показателях сывороточного содержания IL-17A в зависимости от периода заболевания. В период клинической ремиссии и в период обострения бронхиальной астмы уровни сывороточного IL-17A составили Me = 123,9 пг/мл и Q_{0,25}-Q_{0,75} – 107-137 пг/мл и Me = 122,15 пг/мл и Q_{0,25}-Q_{0,75} – 107,98-

148,13 пг/мл, соответственно, при $p > 0,05$. Диапазон сывороточного содержания ИЛ-17F у детей с БА составил 19,17-75,98 пг/мл с Me = 28,58 пг/мл и $Q_{0,25}-Q_{0,75} - 25,23-36,50$ пг/мл, у здоровых сверстников определялись практически аналогичные уровни (21,57-75,98 пг/мл

с Me = 27,7 пг/мл и $Q_{0,25}-Q_{0,75} - 25,31-34,98$ пг/мл). Коэффициент корреляции сывороточного содержания ИЛ-17A и уровней общего и специфического IgE в группе контроля составил $r = -0,103$ и $r = 0,111$, по ИЛ-17F – $r = 0,215$ и $r = 0,391$ соответственно. У детей с atopической бронхиальной

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (АЗ) ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ЗДОРОВЫХ СВЕРСТНИКОВ

TABLE 2. INDICATORS OF SUBPOPULATIONS OF T CELLS IN THE PERIPHERAL BLOOD OF CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES (AD) OF THE RESPIRATORY SYSTEM AND HEALTHY PEERS

№	Фенотип Т-клеток (показатели, единицы измерения % от целевой популяции и абсолютного числа) T cell phenotype (indicators, units % of the target population and absolute number)		Группы наблюдения Monitoring groups	
			здоровые дети healthy children (n = 20)	дети с АЗ children with AD (n = 30)
			M±m	M±m
1	CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	27,60±0,92	26,1±2,7
		кл/мкл cells/μl	7360,0±352,0	6372,0±167,6
2	CD3 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁻	%	64,3±7,4	38,95±2,70**
		кл/мкл cells/μl	21710,0±278,0	7461,0±167,6**
3	CD3 ⁺ CD45RA ⁻ CD45RO ⁺	%	30,1±3,4	9,6±0,7***
		кл/мкл cells/μl	7987,0±365,0	2619,0±165,3***
4	CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁺	%	21,50±0,67	22,2±0,8
		кл/мкл cells/μl	5740,0±89,5	6740,0±46,0
5	CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RO ⁺	%	7,80±0,36	9,50±0,62*
		кл/мкл cells/μl	2060,9±230,8	2780,0±220,5*
6	CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	35,8±4,8	42,2±3,9*
		кл/мкл cells/μl	10350,0±521,0	14072,0±450,5*
7	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁻ (Th naïve)	%	27,6±4,1	28,7±1,8
		кл/мкл cells/μl	7377,0±47,4	7667,0±74,4
8	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁻ CD45RO ⁺ (Th em)	%	19,0±3,9	17,7±0,7*
		кл/мкл cells/μl	5400,0±23,8	5238,0±33,3*
9	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD45RO ⁺ (Th eff)	%	30,9±4,2	0,490±0,004**
		кл/мкл cells/μl	781,3±33,3	12,5±1,3**
10	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD196 ⁺ (Th17)	%	9,49±1,60	14,50±0,77***
		кл/мкл cells/μl	93,0±9,3	127,0±72,0
11	CD3 ⁺ CD4 ⁺ IL-17A ⁺ (Th17 IL-17A)	%	0,53±0,08	2,38±0,70***

Примечание. * – коэффициент достоверности различий показателей в исследуемых группах (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Note. *, coefficient of reliability of differences in performance in the studied groups (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$).

астмой по сравнению со здоровыми сверстниками выявлен высокий уровень сывороточного IgE ($p < 0,01$), прямая зависимость сывороточного содержания IL-17A и IgE ($r = 0,35$).

В развитии специфического воспалительного процесса при БА участие принимает преимущественно клеточное звено иммунитета. Первичный контакт наивных Т-клеток с антигеном сопровождается их клональной экспансией и дифференцировкой в различные субпопуляции эффекторных клеток.

Результаты исследования функциональных и количественных характеристик иммунокомпетентных клеток у детей с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом и здоровых сверстников выявили вариативность показателей без значимых различий по удельному весу Т-лимфоцитов цитотоксических $CD3^+CD4^-CD8^+$, $CD3^+CD8^+CD45RA^+$ и $CD3^+CD4^+CD45RA^+CD45RO^-$, достоверное увеличение субпопуляции $CD3^+CD8^+CD45RA^-CD45RO^+$ у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания ($p < 0,001$) (табл. 2). Снижение процента $CD3CD45RA$ -позитивных клеток и $CD3CD45RO$ иллюстрирует повышение пула дифференцированных клеток, не несущих на своей поверхности изоформы рецептора $CD45RO$ и $CD45RA$. В исследовании у детей с БА выявлена тенденция к повышению дифференцированной популяции $CD3CD4$ -позитивных Т-хелперов ($p < 0,05$) и повышение количества Th-эффекторов, экспрессирующих обе изоформы рецептора $CD45RA$ и $CD45RO$ ($p < 0,01$). У детей с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом удельный вес $CD4CD45RO$ позитивных клеток памяти был ниже ($p < 0,001$), количество $CD8^+CD45RO^+$ Т-лимфоцитов выше ($p < 0,025$), чем в группе здоровых сверстников.

В периферической крови детей контрольной группы показатели популяции Th17 ($CD3^+CD4^+CD196^+$ лимфоциты) составили $9,49 \pm 1,6\%$ от $CD3^+CD4^+$ клеток, у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания удельный вес лимфоцитов данной субпопуляции составил $14,5 \pm 0,77\%$ ($p < 0,001$). Абсолютное содержание Th17 составило $93,0 \pm 9,3$ кл/мкл и $127,0 \pm 72,0$ кл/мкл в сравниваемых группах соответственно ($p = 0,002$) (табл. 2). Экспрессия рецептора $CD196$ (CCR6) отмечается на Т-клетках, наивных, В-клетках памяти и незрелых дендритных клетках. $CD196$ селективно связывает хемокин MIP-3 α /CCL20, который секретируется многими клетками и тканями организма. При взаимодействии с хемокинами индуцируются хемотаксическая активность незрелых Т-клеток памяти и преобразование в Th17 [34].

Корреляционный анализ не выявил значительной зависимости показателей от возраста и периода заболевания ($r = 0,12$, $p = 0,21$ для взрослых лиц и $r = 0,06$, $p = 0,25$ для детей с БА и AP). При учете поправки на возраст частота различия в показателях Th17 между двумя группами составила 0,013. По показателям популяции клеток, позитивных по продукции IL-17A Th17, в контрольной группе процент популяции IL-17A позитивных клеток составил $0,53 \pm 0,08\%$ от $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов, а у детей с БА и AP возростал до $2,38 \pm 0,7\%$ ($p < 0,001$).

Обсуждение

Имунокомпетентные клетки человека отражают реакции организма на негативное воздействие средовых физиологических или патологических факторов, активацию или истощение иммунной системы [2, 3, 18]. Эффекторные свойства Т-лимфоцитов определяются уровнем зрелости или стадией дифференцировки клетки. Цитотоксическим Т-лимфоцитам (фенотип $CD3^+CD8^+$) принадлежит ведущая роль в специфической защите организма от внутриклеточных патогенов и собственных измененных клеток с реализацией эффекторных свойств через синтез цитокинов, секреторную дегрануляцию и высвобождение перфорина и гранзимов. Интенсивность иммунных реакций, процессов пролиферации, миграции и дифференцировки клеток, нормальное функционирование иммунной системы обеспечиваются балансом продукции и акцепции цитокинов, образующих цитокиновую сеть [29].

Проведенные исследования отметили усиление экспрессии активационных маркеров регуляции распознавания антигенов, запуска и реализации иммунного ответа, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов у детей с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом по сравнению со здоровыми сверстниками. Не выявлено различий в содержании цитотоксических Т-клеток ($CD3^+CD4^-CD8^+$) в периферической крови у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания и здоровых сверстников, при достоверно более высоком числе клеток субпопуляции Т-хелперов ($CD3^+CD4^+CD8^-$) у детей с аллергическими заболеваниями. В группе последних зафиксированы изменения в субпопуляциях Т-клеток памяти как в отношении $CD4^+$, так и $CD8^+$ Т-лимфоцитов и удельный вес $CD4^+CD45RO^+$ клеток был значимо ниже, чем у здоровых лиц, что, вероятно, может быть связано с хемотаксисом их из периферической крови к месту воспаления [22]. Не обнаружено корреляции между тяжестью течения заболевания и степенью экспрессии

маркера клеток памяти (CD45RO) на CD4⁺T-клетках, процент CD4⁺CD45RO⁺T-клеток был выше у детей аллергическими заболеваниями по сравнению со здоровыми сверстниками. CD8CD45RO-позитивные T-клетки способны секретировать цитокины Th2, включая IL-4, IL-5 и IL-13.

Th17-лимфоциты – самостоятельная субпопуляция T-хелперов, дифференцировка наивных T-клеток в Th17-клетки у человека инициируется IL-6 и IL-1 β , без необходимости воздействия трансформирующего фактора роста TGF- β [7]. IL-17 не ингибирует дифференцировку Th1 и Th2 или этот эффект выражен у него чрезвычайно слабо, поэтому Th1- и Th2-клетки обычно доминируют над Th17 [28]. В норме Th17 составляют около 1% от периферических CD3⁺CD4⁺ клеток человека и характеризуются преимущественной секрецией провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли TNF β , IL-17A, IL-17F, IL-22 и др.) [33]. Th17-лимфоциты способны модулировать иммунный ответ и в патогенезе бронхиальной астмы влияют на разные аспекты воспаления и бронхиальной гиперреактивности [4, 5, 13, 32]. В исследованиях Zhao и соавт. зафиксировано повышение содержания Th17-лимфоцитов при бронхиальной астме [38]. Также отмечается, что повышение аллерген-индуцированного содержания IL-17 связано с клиническим проявлением аллергического ринита у детей [22]. Созревающие T-клетки меняют набор хемокиновых рецепторов и молекул адгезии в зависимости от внеклеточных сигналов, что определяет их перемещение в зону выполнения специфических эффекторных функций. При аллергической астме экспрессия CCR6 играет важную роль в регуляции рекрутирования эффекторных T-клеток в ткани [19]. При БА лимфоциты Th17, синтезирующие IL-17A, оказывают воздействие на продукцию муцина и гиперплазию бокаловидных клеток. IL-17F, совместно с IL-17A, вызывает продукцию хемокинов, влияет на транскрипцию мРНК и трансляцию белка [24]. В нашем исследовании у детей с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом выявлено высокое содержание интерлейкинов-17 в сыворотке крови и опреде-

лена прямая корреляция уровня IL-17A с числом нейтрофилов и Th17-лимфоцитов в периферической крови ($r = 0,366$ и $r = 0,415$ соответственно) и эозинофилов в назальном секрете ($r = 0,324$), при отсутствии связи с числом эозинофилов в периферической крови ($r = 0,04$). У здоровых детей выявлена прямая корреляция умеренной силы показателей содержания IL-17A и IL-17F с абсолютным числом эозинофилов в периферической крови ($r = 0,312$ и $r = 0,326$ соответственно). В экспериментальной модели показано, что лимфоциты Th17 опосредуют стероидрезистентное нейтрофильное воспаление дыхательных путей [26] и среди 6 членов семейства интерлейкина-17 цитокин IL-17E усиливает воспаление, воздействуя на продукцию IL-4 и IL-13, а IL-17A и IL-17F индуцируют нейтрофильный тип воспаления через IL-6 и IL-8. При тяжелой астме Th17-лимфоциты, секретирующие IL-17A или IL-17F, могут способствовать рекрутингу нейтрофилов в дыхательные пути [16].

Проведенные исследования структурно-функциональных характеристик субпопуляции T-хелперов 17 и интерлейкинов-17 у детей с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом выявили диагностически значимые увеличения количества Th17-лимфоцитов и изменения их функциональных характеристик как по степени экспрессии рецептора хемокина CCR6 (CD196), так и по наличию в них IL-17A, активацию синтеза IL-17A и IL-17F. Интерлейкин-17, стимулируя синтез IL-6 и IL-1 β , активирует положительную обратную связь, способствуя дифференцировке нативных T-клеток в Th17-клетки [21, 23].

Анализ содержания Th17-лимфоцитов и интерлейкинов-17A, 17F при atopической бронхиальной астме и аллергическом рините у детей зафиксировал вариативность функциональных и количественных характеристик Th17-клеток, интерлейкина-17 в зависимости от распространенности аллергического воспаления, значимость дисбаланса в системе интерлейкина-17 и влияние Th17-лимфоцитов на различные с Th1 и Th2 аспекты воспаления и гиперреактивности бронхов.

Список литературы / References

1. Кайдашев И.П. T-клеточная регуляция при atopических заболеваниях // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология, 2011. № 9-10. С. 18-21. [Kaydashev I.P. T cell regulation in atopical diseases. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya = Clinical Immunology. Allergology. Infectology*, 2011, no. 9-10, pp. 18-21. (In Russ.)]
2. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Волков А.Е., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Полевщиков А.В. Анализ уровня экспрессии CD56 и CD57 цитотоксическими T-лимфоцитами различного уровня дифференцировки // Тихоокеанский медицинский журнал, 2015. № 2. С. 30-35. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Volkov A.E., Savchenko A.A., Serebryakova M.K., Polevshchikov A.V. Analysis of the expression level of CD56 and

CD57 by cytotoxic T lymphocytes of different levels of differentiation. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2015, no. 2, pp. 30-35. (In Russ.)]

3. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А., Кулагина В.В., Нагаткина О.В. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал, 2016. № 2. С. 10-14. [Kurbacheva O.M., Zhestkov A.V., Nagatkin D.A., Kulagina V.V., Nagatkina O.V. Modern view on the immunopathogenesis of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2016, no. 2, pp. 10-14. (In Russ.)]

4. Нурдина М.С., Купаев В.И. Взаимосвязь уровня IL-17, IL-10 со степенью контроля бронхиальной астмы // Вестник современной клинической медицины, 2017. Т. 10, № 3. С. 35-38. [Nurdina M.S., Kupaev V.I. The relationship of the level of IL-17, IL-10 with the degree of control of asthma. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Journal of Modern Clinical Medicine*, 2017, Vol. 10, no. 3, pp. 35-38. (In Russ.)]

5. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. М.: Фолиант, 2018. 512 с. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. Moscow: Foliant, 2018. 512 p.

6. Хайдуков С.В., Байдун Л.В., Зурочка А.В., Тотолян Арег А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8, № 4. С. 974-992. [Khaydukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. The standardized technique "Study subpopulations of peripheral blood lymphocytes by using flow cytometry". *Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, no. 4, pp. 974-992. (In Russ.)]

7. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1 β and 6 but not transforming growth factor- β are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol. 8, no. 9, pp. 942-949.

8. Agache C., Akdis C.,utel M., Virchow J.S. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*, 2012, Vol. 67, pp. 835-846.

9. Agache I., Ciobanu C., Agache C., Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respiratory Med.*, 2010, Vol. 104, pp. 1131-1137.

10. Akdis C.A. Global atlas of asthma. Switzerland: Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (ed.: Akdis C.A., Agache I.), 2013, pp. 2-179.

11. Akdis M. The pathogenesis of asthma. Global atlas of Asthma, 2013, pp. 28-30.

12. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.-H., Eigenmann P.A., Frischer T., Götz M., Helms P. J., Hunt J., Liu A., Papadopoulos N., Platts-Mills T., Pohunek P., Simons F.E.R., Valovirta E., Wahn U., Wildhaber J., The European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*, 2008, Vol. 63, pp. 5-34.

13. Bhakta N.R. IL-17 and "TH2-high" asthma: Adding fuel to the fire? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, pp. 1187-1188.

14. Bossowski A., Moniuszko M., Idźkowska E., Dąbrowska M., Jeznach M., Sawicka B., Borysewicz-Sańczyk H., Bossowska A., Rusak M., Bodzenta, Łukaszyk A. Evaluation of CD4⁺CD161⁺CD196⁺ and CD4⁺IL-17⁺ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.*, 2012, Vol. 18, no. 3, pp. 89-95.

15. Bousquet J., Pfaar O., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*, 2019, Vol. 74, no. 11, pp. 2087-2102.

16. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Th17-cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*, 2011, Vol. 66, pp. 989-998.

17. Dehzad N., Bopp T., Reuter S., Klein M., Martin H., Ulges A., Stassen M., Schild H., Buhl R., Schmitt E., Taube C. Regulatory T-cells more effectively suppress Th1-included airway inflammation compared with Th2. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, pp. 238-244.

18. Doe C., Bafahel M., Siddiqui S., Desai D., Mistry V., Rugman P., McCormick M., Woods J., May R., Sleeman M.A., Anderson I.K., Brightling C.E. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *CHEST*, 2010, Vol. 138, no. 5, pp. 1140-1147.

19. Francis J.N., Sabroe I., Lloyd C.M., Durham S.R., Till S.J. Elevated CCR6⁺ CD4⁺ T lymphocytes in tissue compared with blood and induction of CCL20 during the asthmatic late response. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, Vol. 152, no. 3, pp. 440-447.

20. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: ginasthma.org.

21. Hayashida S., Uchi H., Moroi Y., Furue M. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.*, 2011, Vol. 61, no. 3, pp. 180-186.

22. Kerzel S., Dehne J., Rogosch T., Schaub B., Maier R.F., Zemlin M. Th17 cell frequency in peripheral blood from children with allergic asthma correlates with the level of asthma control. *J. Pediatr.*, 2012, Vol. 61, no. 6, pp. 1172-1174.

23. Kimura A., Kishimoto T. IL 6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur. J. Immunol.*, 2010, Vol. 40, no. 7, pp. 1830-1835.

24. Koch S., Sopel N., Finotto S. Th9 and other IL-9-producing cells in allergic asthma. *Semin. Immunopathol.*, 2017, Vol. 3, no. 1, pp. 55-68.
25. Mahnke Y.D., Roederer M. Optimizing a multicolor immunophenotyping assay. *Clin. Lab. Med.*, 2007, Vol. 27, no. 3, pp. 469-485.
26. McKinley L., Alcorn J.F., Peterson A., Dupont R.B., Kapadia S., Logar A., Henry A., Irvin C.G., Piganelli J.D., Ray A., Kolls J.K. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 6, pp. 4089-4097.
27. Muehling L.M., Lawrence M.G., Woodfolk J.A. Pathogenic CD4⁺ T cells in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 140, no. 6, pp. 1523-1540.
28. Nakae S., Iwakura Y., Suto H., Galli S.J. Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation by Th17. *J. Leukoc. Biol.*, 2007, Vol. 81, pp. 1258-1268.
29. Nieminen K., Valovirta E., Savolainen J. Clinical outcome and IL-17, IL23, IL-27 and FOXP3 expression in peripheral blood mononuclear cells of pollen-allergic children during sublingual immunotherapy. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2010, Vol. 21, pp. e174-e184.
30. Qian Y., Kang Z., Liu C., Li X. IL-17 signaling in host defense and inflammatory diseases. *Cell. Mol. Immunol.*, 2010, Vol. 7, no. 5, pp. 328-333.
31. Qu N., Xu M., Mizoguchi I., Furusawa J., Kaneko K., Watanabe K., Mizuguchi J., Itoh M., Kawakami Y., Yoshimoto T. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013, Vol. 2013, 968549. doi: 10.1155/2013/968549.
32. Seoung J.P., Lee Y.C. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma. *Respir. Res.*, 2010, Vol. 11, no. 1, p. 78.
33. Singh S.P., Zhang H.H., Foley J.F., Hedrick M.N., Farber J.M. Human T cells that are able to produce IL-17 express the chemokine receptor CCR6. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 1, pp. 214-221.
34. Sundrud M.S., Trivigno C. Identity crisis of Th17 cells: many forms, many functions, many questions. *Semin. Immunol.*, 2013, Vol. 25, no. 4, pp. 263-272.
35. van de Veen W., Akdis M. Mechanisms of immune regulation in allergy. *Global Atlas of Allergy*, 2014, pp. 90-91.
36. Wenzel S. Phenotypes & Endotypes: Emerging concepts on asthma heterogeneity. *Global Atlas of Asthma*, 2013, pp. 34-36.
37. Winer R., Qin X., Harrington T., Moorman J., Zahran H. Asthma incidence among children and adults: findings from the behavioral risk factor surveillance system asthma callback survey-United States, 2006-2008. *J. Asthma*, 2012, Vol. 49, pp. 16-22.
38. Zhao Y., Yang J., Gao Y.D., Guo W. Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2010, Vol. 151, pp. 297-307.

Авторы:

Просекова Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Плехова Н.Г. — д.б.н., заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Турянская А.И. — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, аспирант ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Сабыныч В.А. — к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Authors:

Prosekova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Plekhova N.G., PhD, MD (Biology), Head, Central Scientific Research Laboratory, Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Turyanskaya A.I., Assistant Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Postgraduate Student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Sabynych V.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation