

Чаусова С.В.¹, Гуревич К.Г.³, Бондарева Г.П.², Филатов О.Ю.³, Малышев И.Ю.³

Роль клеточных медиаторов в развитии феномена ингибирования стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции крови под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с непереносимостью данных препаратов

¹ — ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² — ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, отделение «Бронхиальной астмы», Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2

³ — ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 103473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Определяли вклад медиаторного механизма в развитие феномена ингибирования стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) крови под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с их непереносимостью. Было выявлено, что феномен подавления СЛХЛ крови под влиянием НПВП у больных с их непереносимостью опосредуется участием медиаторов, причем вклад H1- и H2-гистаминовых, 5-HT2 серотониновых и цис-лейкотриеновых рецепторов в развитие указанного феномена зависит от химической природы НПВП и от клинических проявлений непереносимости.

Ключевые слова: хемилюминесценция, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, медиаторы, клемастин, ранитидин, кетансерин, зафирлукаст, интал

Chausova S.V.¹, Gurevich K.G.³, Bondareva G.P.², Filatov O.Ju.³, Malyshev I.Y.³

The role of cellular mediators in the development of the phenomenon of inhibition induced by barium sulfate luminol-dependent chemiluminescence of blood under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with intolerance to these drugs

¹ — Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia

² — Institute of Immunology, 24/2, Kashirskaya st., Moscow, 115478, Russia

³ — Moscow State Medical and Dental University, 20/1, Delegatskaya st., Moscow, 103473, Russia

We investigated contribution mediator mechanism in the development of the phenomenon of inhibition induced by barium sulfate luminol-dependent chemiluminescence (SLCHL) of blood under the influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with intolerance to these drugs. It was found that the phenomenon of suppression SLCHL blood under the influence of NSAIDs in patients with intolerance is mediated by the participation of mediators, and the contribution of H1 — and H2 — histamine receptors, 5-HT2 serotonin receptors and Cys-leukotriene receptors in the development of that phenomenon depends on the chemical nature of NSAIDs and the clinical manifestations of intolerance.

Key words: chemiluminescence; non-steroidal anti-inflammatory drugs intolerance; mediators; clemastine; ranitidine; ketanserine; zafirlukast, intal

В 1985 году был открыт феномен специфического угнетения аллергеном стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции лейкоцитов (СЛХЛ) периферической крови sensibilized людей [1]. На основе этого феномена

разработан тест для выявления специфической сенсibilизации к пылевому, бытовому, лекарственным (пенициллин) и другим аллергенам. Используемые аллергены являются либо полноценными антигенами, либо гаптенами (пенициллин), образующими в организме комплексный антиген. Позже нами было установлено изменение СЛХЛ крови при псевдоаллергии. Так, добавление нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) к пробам крови паци-

Для корреспонденции: Чаусова Светлана Витальевна, канд. мед. наук, доцент каф. общей патологии медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: svetlana_chau@mail.ru

ентов с непереносимостью этих препаратов также вызвало угнетение СЛХЛ крови, которое оказалось дозозависимым [2]. По результатам исследований был разработан безопасный и экономичный тест *in vitro* для диагностики непереносимости НПВП [2]. Также нами было доказано, что отсутствуют какие-либо особенности в работе ферментов окислительного метаболизма выделенных полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЛ), проявляющиеся под влиянием НПВП, у больных с непереносимостью данных препаратов [3]. Из этого может следовать, что различия в показателях СЛХЛ цельной крови данных больных по сравнению с донорами при прединкубации крови с НПВП связаны с влиянием на ферменты окислительного метаболизма ПМЛ находящихся в плазме крови биологически активных веществ (медиаторов, цитокинов). Для выяснения вклада медиаторного механизма в развитие феномена ингибирования СЛХЛ крови под влиянием НПВП было проведено настоящее исследование.

Методика

Объектом исследования были 58 пациентов с непереносимостью аспирина и/или анальгина и/или диклофенака натрия в возрасте от 22 до 67 лет (36 женщин, 22 мужчины), из них у 29 — повышенная чувствительность к НПВП проявлялась клинически в виде бронхоспазма/ринита, у 29 — в виде крапивницы/отека Квинке. В крови всех обследованных пациентов специфических IgE к салицилатам, метамизолу и диклофенаку натрия не было выявлено.

Показания к включению пациентов в исследование: приступы экспираторного диспноэ, ринит, крапивница, отек Квинке при приеме НПВП (аспирин, анальгин или диклофенака натрия) в любой лекарственной форме (инъекции, таблетки, драже).

Противопоказания к включению пациентов в исследование: прием антигистаминных, антисеротониновых, антилейкотриеновых препаратов, интала, НПВП за 2 недели и менее до исследования.

Все включенные в работу лица дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое исследование одобрено Межвузовским Комитетом по этике, протокол № 05-12 от 17.05.2012 г.

Для исследования использовали гепаринизированную венозную кровь объемом 5 мл (концентрация гепарина — 50 ЕД/мл).

Для определения участия медиаторов в развитии вызываемого НПВП феномена ингибирования СЛХЛ крови использовали хемилюминесцентный метод. Непосредственно перед проведением исследования во взятых образцах цельной крови производили

подсчет лейкоцитарной формулы с определением количества и жизнеспособности ПМЛ. Из образцов цельной крови отбирали объемы, содержащие 1×10^6 лейкоцитов, и доводили их до 0,68 мл средой Хенкса (в опытах с клемастином, ранитидином и инталом); до 0,687 мл (в опытах с кетансерином и зафирлукастом). Затем в пробы вносили 0,01 мл растворов клемастина, ранитидина, интала; 0,003 мл растворов кетансерина, зафирлукаста в конечных концентрациях, эквивалентных 1 средней терапевтической дозе (ЭСТД), после чего инкубировали в течение 15 минут при 37°C при постоянном перемешивании. В качестве разводящей жидкости для клемастина, ранитидина и интала использовали физиологический раствор, для кетансерина и зафирлукаста — диметилсульфоксид. Далее в пробы добавляли 0,01 мл раствора салицилата, метамизола или диклофенака натрия в конечных концентрациях 3 мМ, 6 мкМ, 6 мкМ соответственно. Затем пробы повторно инкубировали еще 45 минут в тех же условиях. Салицилат натрия (порошок, Екатеринбургская фарм. фабрика, Россия) и метамизол натрия (порошок, Медокеми Лтд, Кипр) растворяли в физиологическом растворе, диклофенак натрия (порошок, Фармстандарт, Россия) — в воде для инъекций. К контрольным пробам добавляли растворы клемастина, ранитидина, интала, кетансерина и зафирлукаста, соответственно, в смеси с разводящей жидкостью для используемого НПВП. Жизнеспособность ПМЛ, определяемая окрашиванием трипановым синим, за время инкубации существенно не изменялась. После инкубации проводили измерение интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) проб на 36-кюветном биохемилюминесцентном анализаторе БЛМ 3606-01 (г.Красноярск), сигнал от которого поступал на персональный компьютер и анализировался с помощью программы VLM-Obrab. В качестве активатора свечения использовали люминол (отражает суммарную продукцию активных форм кислорода (АФК) ПМЛ) [4]. В кювету хемилюминометра вносили 0,7 мл пробы после инкубации и 0,15 мл активатора (2 мМ). Далее измеряли уровень спонтанной ХЛ. После регистрации спонтанной ХЛ добавляли 0,15 мл стимулятора свечения — сульфата бария (2 мг/мл) и регистрировали уровень стимулированной ХЛ. Измерение ХЛ крови проводили в режиме постоянного перемешивания при температуре 37°C.

С помощью компьютерной программы VLM-Obrab определяли площадь под кривой ХЛ ($S_{ХЛ}$), отражающую светосумму ХЛ. Для оценки результатов определяли относительную светосумму свечения или индекс соотношения площадей под кривыми (ИП), как отношение $S_{ХЛ}$ опытной пробы (с НПВП в смеси

с блокаторами рецепторов или инталом) к S_{xL} контрольной пробы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программ «STATISTICA» версия 7.0 и Excel 2007. Все результаты в данной работе представляли в виде $M \pm m$ (M — среднее арифметическое для анализируемой группы показателей, m — ошибка среднего). Соответствие закона распределения нормальному устанавливали с помощью λ -критерия Колмогорова—Смирнова. Статистическую достоверность отличия измеряемых величин определяли, используя критерий Манна—Уитни. Различия считали достоверно значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице представлено влияние блокатора H1-гистаминовых рецепторов — клемастина, блокатора H2-гистаминовых рецепторов — ранитидина, блокатора 5-HT2 серотониновых рецепторов — кетансерина, блокатора цис-лейкотриеновых рецепторов — зафирлукаста и стабилизатора мембран базофилов и тучных клеток — интала на изменение СЛХЛ крови под влиянием НПВП у пациентов с различными клиническими проявлениями непереносимости: с реакциями на НПВП со стороны органов дыхания (бронхоспазм/ринит)- группа 1 или со стороны кожных покровов (крапивница/отек Квинке) — группа 2.

Как видно из данных таблицы, эффекты клемастина, ранитидина, кетансерина, зафирлукаста и интала различны у пациентов с непереносимостью НПВП различной химической природы, имеющих различные клинические проявления.

Можно сделать следующее обобщение об особенностях рецепторной реализации феномена ингибирования СЛХЛ крови под воздействием исследуемых НПВП у пациентов с их непереносимостью, и возможно, также о рецепторной реализации механизмов непереносимости НПВП:

H1-гистаминовые рецепторы вносят существенный вклад в реализацию подавления СЛХЛ крови у всех пациентов с непереносимостью аспирина, анальгина, а также у пациентов с непереносимостью диклофенака 1 группы, причем указанные рецепторы экспрессируются в большей степени у пациентов с непереносимостью аспирина 1 группы. У пациентов с непереносимостью диклофенака 2 группы H1-гистаминовые рецепторы в меньшей степени опосредуют реализацию специфического подавления диклофенаком СЛХЛ крови.

H2-гистаминовые рецепторы вносят существенный вклад в реализацию подавления СЛХЛ крови

у всех пациентов с непереносимостью аспирина и анальгина, а также у пациентов с непереносимостью диклофенака натрия 2 группы. У пациентов с непереносимостью диклофенака 1 группы H2-гистаминовые рецепторы вносят незначительный вклад в реализацию подавления СЛХЛ крови. При этом вклад H2-гистаминовых рецепторов у пациентов с непереносимостью анальгина 1 группы и у пациентов с непереносимостью диклофенака натрия 1 группы выражен в меньшей степени по сравнению с вкладом H1-гистаминовых рецепторов. У пациентов с непереносимостью диклофенака натрия 2 группы, напротив, вклад H2-гистаминовых рецепторов более выражен по сравнению с вкладом H1-гистаминовых рецепторов. У пациентов с непереносимостью анальгина 2 группы и у всех пациентов с непереносимостью аспирина оба типа рецепторов принимают одинаковое участие в реализации гистаминового механизма.

Серотониновые 5-HT2 рецепторы вносят существенный вклад в реализацию подавления СЛХЛ крови у всех пациентов с непереносимостью анальгина, а также у пациентов с непереносимостью аспирина и диклофенака натрия 2 группы. У пациентов с непереносимостью диклофенака натрия 1 группы вклад указанных рецепторов выражен незначительно. У пациентов с непереносимостью аспирина 1 группы серотониновые 5-HT2 рецепторы не участвуют в патогенезе феномена специфического подавления салицилатом натрия СЛХЛ крови.

Цис-лейкотриеновые рецепторы (цисЛТ1R) вносят существенный вклад в реализацию подавления СЛХЛ крови у всех пациентов с непереносимостью аспирина, анальгина. У пациентов с непереносимостью диклофенака натрия вклад цис-лейкотриеновых рецепторов выражен слабее.

Поскольку стабилизатор мембран базофилов и тучных клеток интал в значительной степени отменял развитие феномена ингибирования СЛХЛ крови у всех пациентов с непереносимостью аспирина, анальгина, а также у пациентов с непереносимостью диклофенака натрия 2 группы, мы склонны полагать, что медиаторы базофилов в определенной мере участвуют в патогенезе наблюдаемого феномена у данных пациентов. У пациентов с непереносимостью диклофенака 1 группы интал оказывал слабое влияние на эффект подавления диклофенаком СЛХЛ крови.

По-видимому, медиаторы, воздействуя на фагоцитирующие ПМЛ, способны изменять активность ферментов окислительного метаболизма ПМЛ и, следовательно, модифицировать СЛХЛ крови. В частности, при изучении влияния гистамина, используемого в различных концентрациях, на окислительный метаболизм ПМЛ было выявлено, что гиста-

мин дозозависимо изменяет активность НАДФН-оксидазной и миелопероксидазной ферментных систем ПМЛ [5]. Установлено также дозозависимое модулирующее влияние серотонина на окислительный метаболизм фагоцитов [6]. Показано, что в концентрациях, превышающих физиологические, серотонин оказывает ингибирующее влияние на окислительный метаболизм фагоцитов [6], что объясняется его способностью индуцировать образование эндогенной цистионин- β -синтетазы, обеспечивающей торможение процессов генерации АФК [7]. Наше предположение хорошо соотносится с результатами экспериментальных и клинических исследований, доказывающих, что при непереносимости ацетилсалициловой кислоты аспирин провоцирует синтез и высвобождение лимфоцитами периферической крови 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты, сульфидолейкотриенов *in vitro* по сравнению с толерантными к указанному препарату лицами [8], стимулирует высвобождение биогенных аминов (гистамина, серотонина) из тромбоцитов, базофилов, тучных клеток [9]. Последнее подтверждается тем

фактом, что у больных реакция на НПВП нередко сопровождается увеличением гистамина в плазме крови и его выведения с мочой [10].

Заключение

В работе доказано, что феномен подавления СЛХЛ крови под влиянием НПВП у больных с их непереносимостью опосредуется участием медиаторов, что подтверждается достоверным ($p < 0,05$) ослаблением или предотвращением развития указанного феномена под воздействием клемастина, ранитидина, кетансерина, зафирлукаста и интала. Вклад Н1- и Н2- гистаминовых, 5-НТ2 серотониновых и дис-лейкотриеновых рецепторов в развитие феномена ингибирования СЛХЛ крови под воздействием НПВП зависит от химической природы НПВП и от клинических проявлений непереносимости, что свидетельствует о разных рецепторных механизмах формирования непереносимости НПВП различных химических групп у пациентов с различными клиническими проявлениями непереносимости.

Таблица

Влияние клемастина, ранитидина, кетансерина, зафирлукаста и интала на изменение СЛХЛ крови под воздействием НПВП у пациентов с их непереносимостью, имеющих реакции со стороны органов дыхания (группа 1) или со стороны кожных покровов (группа 2)

Тестируемые агенты	ИП, отн. ед.		Здоровые доноры
	Больные с реакцией на НПВП со стороны органов дыхания (группа 1)	Больные с реакцией на НПВП со стороны кожных покровов (группа 2)	
Салицилат натрия (3 мМ)	0,74 ± 0,04 [#]	0,67 ± 0,04 [#]	1,09 ± 0,09
Клемастин (1 ЭСТД) + салицилат натрия (3 мМ)	0,95 ± 0,04 [*]	0,85 ± 0,05 ^{**}	
Ранитидин (1 ЭСТД) + салицилат натрия (3 мМ)	0,94 ± 0,04 [*]	0,83 ± 0,05 ^{**}	
Кетансерин (1 ЭСТД) + салицилат натрия (3 мМ)	0,70 ± 0,06 [#]	0,87 ± 0,05 ^{**}	
Зафирлукаст (1 ЭСТД) + салицилат натрия (3 мМ)	0,86 ± 0,03 ^{**}	0,88 ± 0,04 ^{**}	
Интал (1 ЭСТД) + салицилат натрия (3 мМ)	0,89 ± 0,03 ^{**}	0,88 ± 0,04 ^{**}	
Метамизол натрия (6 мкМ)	0,71 ± 0,03 [#]	0,69 ± 0,05 [#]	1,17 ± 0,08
Клемастин (1 ЭСТД) + метамизол натрия (6 мкМ)	0,92 ± 0,05 ^{**}	0,83 ± 0,04 ^{**}	
Ранитидин (1 ЭСТД) + метамизол натрия (6 мкМ)	0,83 ± 0,05 ^{**}	0,82 ± 0,02 ^{**}	
Кетансерин (1 ЭСТД) + метамизол натрия (6 мкМ)	0,93 ± 0,07 ^{**}	0,90 ± 0,03 ^{**}	
Зафирлукаст (1 ЭСТД) + метамизол натрия (6 мкМ)	0,94 ± 0,06 ^{**}	0,85 ± 0,02 ^{**}	
Интал (1 ЭСТД) + метамизол натрия (6 мкМ)	0,87 ± 0,06 ^{**}	0,92 ± 0,05 ^{**}	
Диклофенак натрия (6 мкМ)	0,87 ± 0,04 [#]	0,84 ± 0,06 [#]	1,78 ± 0,17
Клемастин (1 ЭСТД) + диклофенак натрия (6 мкМ)	1,24 ± 0,04 ^{**}	1,02 ± 0,04 ^{**}	
Ранитидин (1 ЭСТД) + диклофенак натрия (6 мкМ)	1,03 ± 0,06 ^{**}	1,26 ± 0,08 ^{**}	
Кетансерин (1 ЭСТД) + диклофенак натрия (6 мкМ)	1,04 ± 0,07 ^{**}	1,25 ± 0,09 ^{**}	
Зафирлукаст (1 ЭСТД) + диклофенак натрия (6 мкМ)	1,12 ± 0,08 ^{**}	1,18 ± 0,09 ^{**}	
Интал (1 ЭСТД) + диклофенак натрия (6 мкМ)	1,0 ± 0,04 ^{**}	1,39 ± 0,13 [*]	

Примечание. * — $p < 0,05$ относительно ИП больных с непереносимостью анальгина; # — $p < 0,05$ относительно ИП здоровых доноров.

Список литературы

References

1. Пыцкий В.И., Сюсюкин Ю.П., Филатов О.Ю., Шерстнев М.П. Способ выявления сенсибилизации организма при аллергических заболеваниях. Авторское свидетельство №1436643. Приоритет 13.12.85. Зарегистрир. 8.07.88.
2. Чаусова С.В., Гуревич К.Г., Бондарева Г.П., Филатов О.Ю., Малышев И.Ю. Возможность диагностики непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов по изменению хемилюминесцентного свечения полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 4: 121-32.
3. Чаусова С.В., Гуревич К.Г., Усанова Е.А. и др. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на хемилюминесценцию полиморфно-ядерных лейкоцитов у пациентов с непереносимостью данных препаратов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014; 77(5): 28-31.
4. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. *Успехи биологической химии*. 2009; 49: 341-88.
5. Искусных А. Ю., Башарина О. В., Артюхов В. Г., Алабовский В. В. Влияние гистамина на функциональные свойства нейтрофилов и интенсивность процесса пероксидного окисления нейтрофилов в крови доноров. *Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2008; 1: 93-6.
6. Бизунок Н.А. Биогенные амины — эндогенные модуляторы клеточной генерации активных форм кислорода. *Белорусский медицинский журнал*. 2004; 4: 34-6.
7. Шур В.Ю., Самотруева М.А., Мажитова М.В., Тризно Н.Н., Файзиев Р.М., Петренко Л.В., Шур Ю.В. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7: 621-9.
8. Kim MS, Cho YJ. Flow Cytometry-Assisted Basophil Activation Test as a Safe Diagnostic Tool for Aspirin/NSAID Hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012; 4(3): 137-42.
9. Kowalski M.L., Makowska J.S. Аспирин-зависимые заболевания органов дыхания. Современные подходы к диагностике и лечению. *Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. Russ. Ed*. 2007; 2(1): 12-22.
10. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания / под ред. В.И. Пыцкого. М.: Издательство «Триада-Х», 1999.

1. Pytsky V.I., Susukin Ju.P., Filatov O.Ju., Sherstnev M.P. Method of detecting sensibilization in allergic diseases. Avtorskoje svidetel'stvo №1436643. Prioritet 13.12.85. Zaregistririvan 8.07.88.
2. Chausova S.V., Gurevich, K.G., Bondareva G.P., Filatov O.Ju., Malyshev I. Ju. Ability to diagnose intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the change of the chemiluminescent light emission of polymorphonuclear leukocytes peripheral blood. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter*. 2014; 4: 121-32. (in Russian)
3. Chausova S.V., Gurevich K.G., Usanova E.A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the chemiluminescence of polymorphonuclear leukocytes in patients with intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eksp. Klin. Farm*. 2014; 77 (5): 28-31. (in Russian)
4. Vladimirov Ju.A., Proskurina E.V. Free radicals and cellular chemiluminescence. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2009; 49: 341-88. (in Russian)
5. Iskusnykh A.Ju., Basharina O.V., Artukhov V.G., Alabovskij V.V. The effect of histamine on the functional properties of neutrophils and the intensity of the peroxide oxidation process of neutrophils in blood donors. *Vestnik VGU, Serija: Khimija. Biologija. Farmacija*. 2008; (1): 93-6. (in Russian)
6. Bisunok N.A. Biogenic amines — endogenous modulators of cellular generation of reactive oxygen species. *Belarus. Med. Zh*. 2004; 4: 34-6.
7. Shur V.Y., Samotruyeva M.A., Mazhitova M.V., Trizno N.N., Fayziev R.M., Petrenko L.V., Shur, Y.V. Serotonin: biological properties and perspective clinical application. *Fundamental. Issledovanija*. 2014; 7: 621-29. (in Russian)
8. Kim MS, Cho YJ. Flow Cytometry-Assisted Basophil Activation Test as a Safe Diagnostic Tool for Aspirin/NSAID Hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012; 4(3): 137-42.
9. Kowalski M. L., Makowska J. S. Aspirin-sensitive respiratory diseases. New approaches to diagnosis and treatment. *Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. Russ. Ed*. 2007; 2(1): 12-22.
10. Pytsky V.I., Adrianova N.V., Artomasova A.V. Allergic diseases /pod red. V.I. Pytskogo-M: Izdatel'stvo «Triada-X», 1999. (in Russian)

Поступила 30.06.15

Received 30.06.15

Сведения об авторах:

Гуревич Константин Георгиевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития» Московского государственного медико-стоматологического университета, e-mail: kigurevich@mail.ru

Бондарева Галина Петровна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», отделение «Бронхиальная астма», e-mail: bondarev-galina@yandex.ru

Филатов Олег Юрьевич, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета, e-mail: helge@bk.ru

Малышев Игорь Юрьевич, зав. каф. патологической физиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета, доктор мед. наук, проф., e-mail: Iymalyshev1@mail.ru