

Чаусова С.В.<sup>1</sup>, Гуревич К.Г.<sup>3</sup>, Бондарева Г.П.<sup>2</sup>, Филатов О.Ю.<sup>3</sup>, Малышев И.Ю.<sup>3,4</sup>

## ***Возможность диагностики непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов по изменению хемилюминесцентного свечения полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови***

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

<sup>2</sup> — ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, отделение «Бронхиальной астмы»; Москва, Каширское ш., 24, корп.2

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

<sup>4</sup> — ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

*В статье исследовали интенсивность стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) крови после предварительной инкубации проб крови с салицилатом натрия, метамизолом натрия или диклофенаком натрия, используемыми в различных концентрациях, у здоровых доноров и больных с непереносимостью аспирина и/или анальгина и/или диклофенака. Выявлены статистически значимые различия показателей СЛХЛ крови у здоровых доноров и больных с непереносимостью указанных препаратов, что открывает возможность применения хемилюминесцентного метода для диагностики непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов.*

**Ключевые слова:** хемилюминесценция, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, салицилат натрия, метамизол натрия, диклофенак натрия

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

## ***Possibility of diagnostics of the non-steroidal anti-inflammatory drugs intolerance with a change in the chemiluminescent glow of the polymorphonuclear leukocytes of the peripheral blood***

<sup>1</sup> — Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia

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

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

<sup>4</sup> — FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 8, Baltiiskaya str., 125315, Moscow, Russia

*We investigated the intensity of barium sulfate stimulated luminol-dependent chemiluminescence (SLCL) of pre-incubated blood with various concentrations of sodium salicylate, sodium metamizol or sodium diclofenac. Blood was received from healthy donors and patients with intolerance to aspirin and / or sodium metamizol and / or sodium diclofenac. Revealed valid differences in SLCL of blood received from healthy donors and patients with intolerance to these drugs allows us to use chemiluminescence method for the diagnosis of intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs.*

**Key words:** chemiluminescence, non-steroidal anti-inflammatory drugs intolerance, sodium salicylate, sodium metamizol, sodium diclofenac

Аллергические и псевдоаллергические реакции на антигены различного происхождения широко распространены [1, 2]. В последние годы стремительно растет количество больных, страдающих не-

переносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что обуславливает острую необходимость в диагностических лабораторных методиках.

Как правило, реакции непереносимости НПВП относятся к псевдоаллергическим, что не позволяет использовать обычные аллерго-тесты для их своевременного выявления и диагностики до развития осложнений. Между тем, реакции непереносимости НПВП могут включать в себя такие жизнеугрожа-

**Для корреспонденции:** Чаусова Светлана Витальевна — канд. мед. наук, доцент кафедры общей патологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: svetlana\_chau@mail.ru

ющие состояния, как бронхиальная астма, отек Квинке, анафилактический шок и др. Поэтому до начала применения НПВП необходима простая недорогая методика быстрого скринингового выявления пациентов с непереносимостью НПВП, что позволит снизить побочные эффекты лекарственной терапии.

Перспективными в настоящее время считаются тесты *in vitro* нового поколения, позволяющие изучать аспиринаспецифическую активацию лимфоцитов периферической крови, такие, как сульфидолейкотриеновый тест (FLOW-CAST) [3], тест генерации 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты лимфоцитами периферической крови (ASPI-Test) [4]. Однако, к сожалению, методики, разработанные в условиях *in vitro*, не всегда достаточно чувствительны и специфичны, весьма дорогостоящи и требуют специально обученных сотрудников.

В клинической практике диагноз повышенной чувствительности к НПВП основывается, главным образом, на рискованных провокационных тестах. Так, подъязычный провокационный тест с аспирином и другими НПВП до сих пор остается стандартом в диагностике непереносимости данных препаратов, однако у ряда больных при проведении теста могут развиваться жизнеугрожающие состояния [5].

С нашей точки зрения, новые возможности для выявления повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, в том числе НПВП, открывает применение метода хемилюминесценции лейкоцитов периферической крови.

В 1985 г. был открыт феномен специфического угнетения аллергеном стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции лейкоцитов (СЛХЛ) периферической крови sensibilizированных людей [6]. На основе этого феномена был разработан тест для выявления специфической сенсибилизации к пылевым, бытовым, лекарственным (пенициллин) и другим аллергенам. Использованные аллергены были либо полноценными антигенами, либо гаптенами (пенициллин), образующими в организме комплексный антиген. Вместе с тем, оставалась неизвестной возможность использования хемилюминесцентного теста для выявления повышенной чувствительности к псевдоаллергенам, в частности к НПВП. Для определения зависимости изменения СЛХЛ крови от концентрации используемых НПВП у здоровых доноров и пациентов с непереносимостью данных препаратов было проведено настоящее исследование.

*Цель работы* — определение общих закономерностей изменения СЛХЛ крови под влиянием салицилата, метамизола и диклофенака натрия у здоровых

доноров и пациентов с непереносимостью этих препаратов.

### Методика

Объектом исследования были 75 больных (49 женщин и 26 мужчин) с непереносимостью аспирина и/или анальгина и/или диклофенака в возрасте от 19 до 70 лет. Из этих больных у 51 непереносимость указанных НПВП проявлялась в виде поражения органов дыхания (аспириновая астма, ринит), у 24 — в виде крапивницы, отека Квинке. Критерии включения пациентов в исследование: приступы экспираторного диспноэ, ринит, крапивница, отек Квинке при приеме НПВП (аспирина и/или анальгина и/или диклофенака) в любой лекарственной форме. Критерии исключения: проявления острой или обострение хронической инфекции, прием антигистаминных препаратов, системных глюкокортикостероидов, НПВП за 2 недели и менее до исследования. Контрольная группа здоровых доноров включала 45 чел., не имеющих непереносимости НПВП и не принимавших указанные препараты в течение 2 нед. до исследования. Клиническое исследование одобрено Межвузовским Комитетом по этике, протокол №05-12 от 17.05.2012 г.

Непосредственно перед проведением исследования производили подсчет лейкоцитарной формулы суспензии полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЛ) с определением их количества и жизнеспособности. Для анализа использовали гепаринизированную венозную кровь объемом 1,0 мл (концентрация гепарина 50 ЕД/мл). Из образцов крови отбирали объемы, содержащие  $1 \times 10^6$  лейкоцитов, и доводили их до 0,69 мл средой Хенкса. К полученным образцам добавляли 0,01 мл раствора салицилата натрия, метамизола натрия или диклофенака натрия в различных концентрациях. Конечные концентрации салицилата натрия составляли от 0,06 до 12 мМ, метамизола натрия — от 0,6 до 600 мкМ, диклофенака натрия — от 0,6 до 300 мкМ. 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. В контрольные пробы вместо используемых препаратов добавляли физиологический раствор или воду для инъекций в том же объеме. Каждую пробу инкубировали в течение 45 мин при 37°C при постоянном перемешивании. 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-Obraб. В качестве активатора свечения использовали люминол (регистрирует суммарную продукцию активных форм кислорода) [7]. В кювету хемилюминометра вносили 0,7 мл пробы после инкубации и 0,15 мл активатора (2мМ). 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-Obraб определяли площадь под кривой ХЛ, отражающую светосумму ХЛ. При оценке влияния НПВП на ХЛ ПМЛ рассчитывали относительную светосумму свечения, как отношение светосумм свечения опытной и контрольной проб.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программ «Statistica» версия 7.0 и Excel 2007. Соответствие закона распределения нормальному устанавливали с помощью  $\lambda$ -критерия Колмогорова—Смирнова. Статистическую достоверность отличия измеряемых величин определяли, используя критерий Манна—Уитни.

### Результаты и обсуждение

В табл. 1—3 показано влияние салицилата, метамизола и диклофенака натрия на СЛХЛ крови здоровых доноров и пациентов с непереносимостью аспирина и/или анальгина и/или диклофенака. Поскольку предварительные исследования не выявили существенных отличий в изменении СЛХЛ крови под влиянием салицилата натрия в группах пациентов с разными клиническими проявлениями непереносимости аспирина, мы объединили всех пациентов с различными клиническими проявлениями непереносимости аспирина в одну группу (табл. 1). Аналогичный результат был получен также в предварительных исследованиях по изучению влияния метамизола и диклофенака натрия на СЛХЛ крови пациентов с непереносимостью метамизола натрия и/или диклофенака натрия с разными клиническими проявлениями (табл. 2,3).

Как видно из данных табл. 1—3, используемые НПВП оказывают модифицирующее влияние на СЛХЛ крови здоровых доноров и больных с непереносимостью НПВП. У здоровых доноров малые концентрации препаратов стимулируют СЛХЛ крови, при увеличении концентрации развивается угнетение СЛХЛ. Дозозависимые изменения СЛХЛ крови выявляются и у пациентов с непереносимостью

НПВП. Общая закономерность выражается в снижении СЛХЛ при увеличении концентрации исследуемых НПВП. Практически при всех используемых концентрациях препаратов СЛХЛ больных с непереносимостью данных препаратов была значительно меньше, чем у здоровых доноров, и отсутствовала фаза стимуляции. Так, при концентрации салицилата натрия 3 мМ, метамизола натрия 30 мкМ, диклофенака натрия 75 мкМ развивалось существенное снижение СЛХЛ крови (примерно на 49%, 30%, 41% соответственно), в то время как у здоровых доноров при указанных концентрациях используемых НПВП относительная светосумма СЛХЛ существенно не отличалась от контроля и приблизительно была равна 1.

Следует отметить, что при отсутствии повышенной чувствительности к какому-либо из исследуемых НПВП (например, диклофенаку (табл. 3)) у больных с непереносимостью других НПВП (например, аспирина и/или анальгина), показатели относительной светосуммы СЛХЛ для диклофенака у этих больных не имели значимых отличий от таковых у здоровых доноров. Аналогичные результаты были получены по салицилату и метамизолу натрия (табл. 1,2).

Таким образом, нами выявлены статистически значимые различия показателей СЛХЛ крови у здоровых доноров и больных с непереносимостью НПВП после прединкубации проб крови с данными препаратами, что открывает возможность применения хемилюминесцентного теста для экспресс-диагностики непереносимости препаратов этой группы.

Мы считаем, что различия в показателях СЛХЛ цельной крови больных с непереносимостью НПВП по сравнению с донорами при прединкубации проб крови с НПВП связаны с влиянием на ферменты окислительного метаболизма находящихся в плазме крови биологически активных веществ (медиаторов), содержание и соотношение которых различно у доноров и больных с непереносимостью НПВП. В пользу этого предположения говорят ранее полученные нами данные, согласно которым, показатели стимулированной люминол- и люцигенинзависимой хемилюминесценции выделенных полиморфно-ядерных лейкоцитов под влиянием салицилата натрия, метамизола натрия, диклофенака натрия не имеют существенных отличий у доноров и больных с непереносимостью указанных препаратов, что может свидетельствовать об отсутствии каких-либо особенностей в работе ферментов окислительного метаболизма полиморфно-ядерных лейкоцитов под воздействием указанных НПВП у больных с непереносимостью данных препаратов по сравнению с донорами [8].

Данное предположение также хорошо соотносится с результатами экспериментальных и клинических ис-

## МЕТОДИКА

следований, доказывающих, что на фоне стимуляции аспирином *in vitro* увеличивается высвобождение сульфидолекотриенов лимфоцитами периферической крови у пациентов с непереносимостью аспирина, по сравнению с толерантными к указанному препарату лицами [3]. Кроме того, при непереносимости ацетилсалициловой кислоты аспирин провоцирует синтез и высвобождение лимфоцитами периферической крови 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты *in vitro*, стимулирует высвобождение гистамина из тромбоци-

тов, базофилов, тучных клеток [4, 5]. Последнее подтверждается тем фактом, что у больных реакция на НПВП нередко сопровождается увеличением гистамина в плазме крови и его выведения с мочой [9]. Высказанное предположение об участии биологически активных веществ в подавлении СЛХЛ цельной крови под влиянием НПВП у больных с непереносимостью данных препаратов подтверждают также ранее полученные нами данные [10] об участии гистаминового механизма в подавлении СЛХЛ ПМЛ

Таблица 1

**Зависимость относительной светосуммы СЛХЛ крови от концентрации салицилата натрия у здоровых доноров и больных с непереносимостью НПВП (M ± m)**

Концентрация салицилата натрия, мМ	Относительная светосумма СЛХЛ цельной крови		
	Доноры	Больные с непереносимостью аспирина	Больные с непереносимостью НПВП, толерантные к аспирину
0,06	1,32 ± 0,12*	0,81 ± 0,08*#	1,41 ± 0,07*
0,3	1,42 ± 0,11*	0,70 ± 0,06*#	1,37 ± 0,11*
1,5	1,32 ± 0,13*	0,59 ± 0,05*#	1,28 ± 0,11*
3	1,09 ± 0,09	0,51 ± 0,04*#	1,07 ± 0,07
6	0,63 ± 0,05*	0,41 ± 0,04*#	0,67 ± 0,09*
12	0,28 ± 0,03*	0,35 ± 0,03*	0,35 ± 0,06*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  относительно контроля; # —  $p < 0,05$  относительно аналогичной точки у здоровых доноров

Таблица 2

**Зависимость относительной светосуммы СЛХЛ крови от концентрации метамизола натрия (анальгина) у здоровых доноров и больных с непереносимостью НПВП (M ± m)**

Концентрация метамизола натрия, мкМ	Относительная светосумма СЛХЛ цельной крови		
	Доноры	Больные с непереносимостью анальгина	Больные с непереносимостью НПВП, толерантные к анальгину
0,6	1,16 ± 0,07*	0,72 ± 0,09*#	1,15 ± 0,06*
6	1,17 ± 0,08*	0,73 ± 0,06*#	1,20 ± 0,06*
30	1,12 ± 0,12	0,70 ± 0,05*#	1,01 ± 0,02
150	0,64 ± 0,07*	0,47 ± 0,04*#	0,70 ± 0,07*
300	0,46 ± 0,03*	0,37 ± 0,07*	0,51 ± 0,06*
600	0,26 ± 0,03*	0,29 ± 0,05*	0,36 ± 0,03*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  относительно контроля; # —  $p < 0,05$  относительно аналогичной точки у здоровых доноров

Таблица 3

**Зависимость относительной светосуммы СЛХЛ крови от концентрации диклофенака натрия у здоровых доноров и больных с непереносимостью НПВП (M ± m)**

Концентрация диклофенака натрия, мкМ	Относительная светосумма СЛХЛ цельной крови		
	Доноры	Больные с непереносимостью диклофенака натрия	Больные с непереносимостью НПВП, толерантные к диклофенаку натрия
0,6	1,67 ± 0,18*	0,89 ± 0,10#	1,74 ± 0,13*
6	1,78 ± 0,17*	0,92 ± 0,06#	1,77 ± 0,12*
30	1,37 ± 0,16*	0,80 ± 0,08*#	1,34 ± 0,18
75	1,08 ± 0,08	0,59 ± 0,07*#	0,89 ± 0,08*
150	0,75 ± 0,07*	0,42 ± 0,04*#	0,59 ± 0,06*
300	0,46 ± 0,06*	0,29 ± 0,03*#	0,33 ± 0,03*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  относительно контроля; # —  $p < 0,05$  относительно аналогичной точки у здоровых доноров



крови больных с непереносимостью аспирина и/или анальгина при инкубации проб крови с салицилатом натрия или анальгином. По-видимому, биологически активные вещества, воздействуя на 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 гистамин дозозависимо изменяет активность НАДФН-оксидазной и миелопероксидазной ферментных систем ПМЛ [11].

Таким образом, выявлены существенные различия между показателями стимулированной сульфатом бария люминол-зависимой хемилюминесценции крови здоровых доноров и пациентов с непереносимостью аспирина и/или анальгина и/или диклофенака после прединкубации проб крови с соответствующим НПВП, что открывает возможность применения хемилюминесцентного теста для диагностики непереносимости данных препаратов.

### Список литературы

1. Гушин И.С. Эволюционное предупреждение: аллергия. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014;1: 57-67.
2. Тебллова Л.М., Гуревич К.Г. Остеоиммунология и пародонтит. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 3:67-72.
3. 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.
4. Kowalski ML, Ptasinska A, Jedrzejczak M et al. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (aspitest). *Allergy*. 2005; 60(9):1139-45.
5. 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.
6. Пыцкий В.И., Сюсюкин Ю.П., Филатов О.Ю., Шерстнев М.П.. Способ выявления сенсibilизации организма при аллергических заболеваниях. Авторское свидетельство №1436643. Приоритет 13.12.85. Зарегистрир. 8.07.88.
7. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. *Успехи биологической химии*. 2009; Т. 49:341-88.
8. 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.
9. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания / под ред. В.И. Пыцкого М.: Издательство «Триада-Х», 1999; 470с.
10. Pytsky V.I., Filatov O.Ju., Chausova S.V. Role of histamine in inhibition of stimulated luminol-depended chemiluminescence of blood leucocytes induced by salicylate sodium or metamizole sodium (analgin) in aspirin or/and analgin sensitive patients. *Eur.J. of Clin. Che. & Clin. Biochem*. 1997;35(9):94.
11. 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.

### References

1. Gushchin I.S. Evolutionary admonition: allergy. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter*. 2014; (1): 57-67. (in Russian)
2. Tebloeva L.M., Gurevich K.G. Osteoimmunology and parodontitis. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter*. 2014; (3): 67-72. (in Russian)
3. 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.
4. Kowalski ML, Ptasinska A, Jedrzejczak M et al. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (aspitest). *Allergy*. 2005; 60 (9): 1139-45.
5. 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.
6. Pytsky V.I., Susukin Ju.P., Filatov O.Ju., Sherstnev M.P. Method of detecting sensibilization in allergic diseases. Авторское свидетельство №1436643. Приоритет 13.12.85. Зарегистрирован 8.07.88.
7. Vladimirov Ju.A., Proskurina E.V. Free radicals and cellular chemiluminescence. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2009; 49: 341-88. (in Russian)
8. 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)
9. Pytsky V.I., Adrianova N.V., Artomasova A.V. Allergic diseases / pod red. V.I. Pytskogo — M: Izdatel'stvo «Triada-X», 1999. 470 p. (in Russian)
10. Pytsky V.I., Filatov O.Ju., Chausova S.V. Role of histamine in inhibition of stimulated luminol-depended chemiluminescence of blood leucocytes induced by salicylate sodium or metamizole sodium (analgin) in aspirin or/and analgin sensitive patients. *Eur.J. of Clin. Che. & Clin. Biochem*. 1997; 35 (9): 94.
11. 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)

Поступила 29.10.14  
Received 29.10.14

**Сведения об авторах:**

*Гуревич Константин Георгиевич* — д. мед. наук, профессор, зав. кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития» Московского государственного медико-стоматологического университета. 103473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. Тел.: 8-926-521-86-12, E-mail: kgurevich@mail.ru

*Бондарева Галина Петровна* — ведущий научный сотрудник ФГБУ ГНЦ «Институт Иммунологии ФМБА России», отделение «Бронхиальная астма», доктор медицинских наук. Москва, Каширское ш., д.24, корп.2. Тел.: (499) 618-25-26, 8-916-331-15-36, E-mail: bondarev-galina@yandex.ru

*Филатов Олег Юрьевич* — д.мед.наук, профессор кафедры патологической физиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета. 105275, Москва, ул. Бориса Жигуленкова, 23/1. Тел.: 8-903-137-30-32; E-mail: helge@bk.ru

*Мальшиев Игорь Юрьевич* — зав. лаб. «Механизмов адаптации», д.мед.наук, проф.; зав. каф. патологической физиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета, 105275, Москва, ул. Бориса Жигуленкова, 23/1. Тел.: 8-985-177-90-70; E-mail: Iymalyshev1@mail.ru