

УДК 616.248-053.2/.5:615.37

## ПРИНЦИПЫ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Проф. В. Г. Чернуский, проф. Н. Н. Попов, доц. О. Л. Говаленкова, доц. А. В. Летаго,  
В. Л. Кашина-Ярмак, доц. Е. М. Носова, Т. В. Евдокимова, А. Н. Попова

**Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина**

Представлены данные применения иммунокорригирующей терапии у детей с бронхиальной астмой. В сыворотке крови выделены комплексы аутоантител с  $H_1$ -блокаторами гистамина первого поколения тавегилом и супрастином, так как их химическая структура способствует их комплексации с белками на поверхности клеток-мишеней. Это обеспечивает снятие аутоиммунных реакций в бронхолегочной системе путем ингибирующего действия, вырабатывающих на них антиидиотипических антител. Эффект иммунокоррекции не зависел от клинической формы бронхиальной астмы, продлевал период ремиссии от 3 до 6 мес., уменьшая частоту развития рецидивов бронхиальной астмы у данного контингента детей, переводя тяжелое течение бронхиальной астмы в среднетяжелое, а у некоторых больных — в легкое.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети,  $H_1$ -блокаторы гистамина, антиидиотипические антитела.

## ПРИНЦИПИ ІМУНОКОРИГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

Проф. В. Г. Чернуський, проф. М. М. Попов,  
доц. О. Л. Говаленкова, доц. Г. В. Летаго,  
В. Л. Кашина-Ярмак, доц. О. М. Носова,  
Т. В. Євдокимова, А. М. Попова

Наведено дані застосування імунокоригуючої терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму. У сироватці крові виділено комплекси аутоантитіл із  $H_1$ -блокаторами гістаміну першого покоління тавегілом і супрастином, оскільки їхня хімічна структура сприяє їх комплексації з білками на поверхні клітин-мішеней. Це забезпечує зняття аутоімунних реакцій у бронхолегоневій системі шляхом інгібуючої дії, які виробляють на них антиїдіотипічні антитіла. Ефект імунокорекції не залежав від клінічної форми бронхіальної астми, подовжував період ремісії від 3 до 6 міс., зменшуючи частоту розвитку рецидивів бронхіальної астми в цього контингенту дітей, переводячи тяжкий перебіг бронхіальної астми в середньотяжкий, а в деяких хворих — у легкий.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти,  $H_1$ -блокатори гістаміну, антиїдіотипічні антитіла.

## PRINCIPLES OF IMMUNOCORRECTIVE THERAPY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

V. G. Chernusky, M. M. Popov,  
O. L. Govalenkova, H. V. Letyago,  
V. L. Kashina-Yarmak, O. M. Nosova,  
T. V. Yevdokymova, A. M. Popova

The paper presents data on the use of immunocorrective therapy in children with bronchial asthma with isolated autoantibodies from  $H_1$ -blockers of histamine of the first generation with taewegil and suprastin, which removes autoimmune reactions in the bronchopulmonary system by inhibiting the action of anti-idiotypic antibodies. The effect of immunocorrective therapy did not depend on the clinical form of bronchial asthma, extended the period of remission from 3 to 6 months, reducing the frequency of recurrence of bronchial asthma in this contingent of children, transferring severe asthma to moderate and in some patients to the lung.

**Keywords:** bronchial asthma, children, histamine  $H_1$ -blockers, anti-idiotypic antibodies.

Согласно современным представлениям, бронхиальная астма (БА) рассматривается с позиций хронического аллергического воспаления, основу которого определяют прогрессирующие аутоиммунные реакции в бронхолегочных структурах [2, 3, 4, 5].

Разнообразие клинико-патогенетических вариантов и сложности механизмов формирования БА определяются системными нару-

шениями иммунорегуляторных механизмов, которые составляют основу аутоиммунных реакций в клеточно-тканевых структурах бронхолегочного дерева. Нарушения кооперативного взаимодействия иммунорегуляторных клеток (супрессоров, хелперов, амплификаторов) могут стать причиной неконтролируемого синтеза антител, прорыва иммунологической толерантности («аллергического прорыва») и развитие

реакций гиперчувствительности в тканях стенки бронхов с клиническими проявлениями бронхиальной обструкции [1, 2, 7, 8].

Изучение патогенеза БА позволило разработать новые препараты, влияющие на иммунологические механизмы развития болезни. Предприняты попытки воздействия на активацию Т-клеток, баланс популяции Th, синтез и активацию провоспалительных цитокинов Th2-клеток, блокирование эффектов медиаторов.

Разработан препарат омализумаб — рекомбинантные человеческие моноклональные антитела против IgE. Анти-IgE-антитела уменьшают циркуляцию IgE антител в сыворотке, снижают экспрессию рецептора для IgE (FcεR1) на поверхности тучных клеток, базофилов, моноцитов и дендритных клеток.

*Анти-CD23-антитела.* CD23 является низкоафинным рецептором для IgE (FcεRII) и играет важную роль в регуляции уровня IgE. Антитела к CD23 уменьшают уровень IgE у больных БА.

В патогенезе БА важное значение имеет IL-5, который является специфическим фактором роста эозинофилов. Проведено изучение эффективности человеческих анти-IL-5-антител для внутривенного введения (mepolizumab) больным с легким и среднетяжелым течением БА. Введение анти-IL-5-антител снижало уровни эозинофилов в крови и мокроте на несколько месяцев, однако не оказывали влияния на симптомы БА, показатели функции внешнего дыхания и специфическую гиперреактивность дыхательных путей [7, 8].

Костимулирующие молекулы CD28, B7.2 (CD86) и CTLA4 (цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный антиген, экспрессированный на активных Т-клетках) играют важную роль во взаимодействии антигенпрезентирующих клеток и Th. Проходят экспериментальные испытания анти-CD28-антитела, анти-B7.2-антитела и CTLA4-антитела (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4-Ig), ингибирующие функции молекул костимуляции и блокирующие пролиферативный ответ Т-клеток на аллерген [3, 7, 8].

К очевидным недостаткам использования для иммунизации моноклональных антител следует отнести их строгую моноспецифичность, что предопределяет возможность воздействия лишь на один из антигенных компонентов, участвующих в определении или развитии аутоиммунного заболевания. В то же время известно, что клинические проявления инфекционно-аллергических заболеваний иммунологически характеризуются широким спектром аутоантигензависимых реакций организма, которые строго индивидуализированы у каждого больного как по спектру, так и по соотношению уровня патологической активности [1, 4, 12].

Всю сумму иммунопатологических нарушений при развитии заболевания в значительной мере определяет многоступенчатая цепная реакция взаимного контроля иммуноглобулинов в системах «идиотип–антиидиотип». При этом установлено, что для каждого типа антител, характеризующихся индивидуальностью в силу принадлежности к системам HLA и MHC, свойственны детерминанты прототипа и идиотипа, которые определяют формирование аутоиммунного статуса за счет цитотоксической активности аутоантител и сенсibiliзированных Т-лимфоцитов [12, 13].

В этой связи при лечении существенное значение приобретают методы и способы, обеспечивающие восстановление иммунного гомеостаза за счет снятия патологического аутоиммунного контроля тканевых, органных и клеточных антигенов. Наиболее перспективной при этом считается регуляция антиидиотипических сетей с использованием аутосеротерапии, при которой иммуноглобулины-антиидиотипы выступают в роли аутоантигенов, обеспечивающих соответствующий иммунный ответ, направленный на регуляцию физиологических взаимодействий «идиотип–антиидиотип».

**Цель работы** — изучение влияния иммунокорректирующей терапии на аутоиммунные реакции при БА у детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 69 детей, больных БА, с длительностью заболевания от 6 до 14 лет, аутоиммунные нарушения у которых оказались

наиболее выраженными с возрастанием длительности течения БА. Диагноз заболевания устанавливали согласно протоколу и приказу МЗ Украины от 08.10.2013 № 868. При этом у 31 ребенка выявлена неатопическая, у 12 — смешанная, у 26 — атопическая форма БА. Контрольную группу составили 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет.

Иммунокорректирующая терапия проведена в период ремиссии по принципиально новому способу, который состоит из двух основных этапов:

1) приготовление аутоантигена при обработке плазмы крови от детей, больных БА, антигистаминными препаратами;

2) аутоиммунизация больных детей выделенными комплексами плазмы аутокрови.

*Первый этап.* У ребенка из локтевой вены производят забор крови в объеме 5–8 мл, которую помещают в стерильную пробирку, содержащую 125–250 ЕД гепарина. После этого кровь отстаивают при температуре 4–10 °С в течение 30–40 мин до осаждения форменных элементов крови и получения плазмы. Плазму путем деконтирования освобождают от осадка форменных элементов, переливают в стерильную пробирку и затем добавляют 0,1 % раствор тавегила и 2 % раствор супрастина из расчета 0,2 мл тавегила и 0,05 мл супрастина на 1 мл плазмы. Смесь выдерживают при 4–10 °С в течение 2–3 ч до появления и осаждения хлопьевидного осадка белого или слегка желтоватого цвета. Для уплотнения осадка проводят центрифугирование при 50–83 с<sup>-1</sup> в течение 5–10 мин, после чего плазму сливают, а к осадку добавляют изотонический раствор хлорида натрия в избыточном количестве и проводят повторное центрифугирование. К отмытому осадку добавляют 2 мл изотонического раствора хлорида натрия и осадок ресуспендируют встряхиванием до получения гомогенной взвеси.

*Второй этап.* Полученную гомогенную взвесь используют для внутрикожной иммунизации больного по следующей схеме: 0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1,6 мл с интервалом между инъекциями 2–3 дня.

Все операции по обработке плазмы и по введению конечного продукта проводили в асептических условиях.

Контроль эффективности иммунотерапии проводили с помощью реакции определения иммунных антител [10] с разработанными по оригинальной методике липополисахаридными антигенами трахеи, бронхов и легочной ткани [1], а также иммунологических методик: метод простой радиальной иммунодиффузии [9] для определения уровня иммуноглобулинов классов М, А, G в периферической крови; определение титра комплемента в сыворотке крови [14]; исследование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) спектрофотометрическим способом селективной преципитации в 3,75 % полиэтиленгликоле (ПЭГ-6000) по [16]; для определения сывороточного IgE использовали иммуноферментную тест-систему [9].

Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве отправной позиции для выделения агрессивных аутоантител и реакинов из плазмы крови были использованы вновь открытые свойства применяемых для гипосенсибилизации антигистаминных препаратов, блокирующих H<sub>1</sub>-рецепторы гистамина [6, 11].

Предполагая эффективность применения антигистаминных препаратов для выделения суммы агрессивных аутоантител, мы исходили из данных химической структуры и способности их комплексации с белками на поверхности клеток-мишеней [6, 11].

На основании проведенных исследований нами установлено, что тавегил и супрастин обладают способностью к избирательному осаждению из плазмы крови антител, определяющих иммунопатологический статус у детей, больных БА.

Эффект осаждающей способности исследуемых антигистаминных препаратов оценен при увеличивающихся объемах их добавления к плазме крови. При этом установлено зависимое от объема добавляемого препарата и тяжести клинического течения заболевания образование гомогенного помутнения плазмы и последующее формирование хлопьевидного осадка, осаждающегося из плазмы с последую-

щим ее просветлением. Клиническая тяжесть заболевания и объемная дозировка применяемых препаратов находилась в обратно пропорциональной зависимости, т. е. чем выраженнее был симптомокомплекс заболевания, тем меньшие объемы препаратов требовались для осаждения белков сыворотки крови.

Для идентификации осаждаемых белков нами проведено изучение протеинограмм и иммунограмм исследуемой крови до и после добавления соответствующих доз исследуемых препаратов. По данным сравнительного сопоставления протеинограмм установлено, что в результате добавления препаратов из плазмы крови преимущественно осаждаются фракции  $\gamma$ -глобулинов, в то время как со стороны альбуминов,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулиновых фракций количественные изменения были незначительными.

Исследование осадка сывороточных белков показало, что по иммунологической характе-

ристике они преимущественно представляли соответствующие аутоантитела и реагены, участвующие в определении патогенеза заболевания [1, 15]. Применение иммунокорригирующей терапии при БА у детей выделенными из сыворотки крови комплексами аутоантител с  $H_1$ -блокаторами гистамина первого поколения тавегилом и супрастином обеспечивает снятие аутоиммунных реакций в бронхолегочной системе путем ингибирующего действия антиидиотипических антител (табл. 1).

Изучение аутоиммунных показателей применительно к исследуемым клиническим формам БА показало, что нарастание титров аутоантител к липополисахаридным антигенам трахеи, бронхов и легочной ткани в зависимости от длительности и тяжести течения заболевания является закономерным, что подтверждает ведущее значение аутоиммунных расстройств в усугубляющемся патогенезе заболевания. Применительно к неатопической форме БА

Таблица 1

**Показатели количественного определения аутоантител (в значениях  $Q_\phi$ ) у детей, больных БА, до и после иммунокорригирующей терапии в периоде ремиссии ( $M \pm m$ )**

Клиническая форма БА	Течение БА	Количество больных	Аутоантитела		
			трахеи	бронхов	легких
Неатопическая (n = 31)	Легкое	9	$0,082 \pm 0,012^*$ $0,038 \pm 0,006^\#$	$0,198 \pm 0,020^*$ $0,097 \pm 0,013^\#$	$0,274 \pm 0,028^*$ $0,123 \pm 0,017^\#$
	Средней тяжести	12	$0,110 \pm 0,014^*$ $0,062 \pm 0,010^\#$	$0,309 \pm 0,037^*$ $0,176 \pm 0,021^\#$	$0,308 \pm 0,032^*$ $0,183 \pm 0,024^\#$
	Тяжелое	10	$0,134 \pm 0,016^*$ $0,068 \pm 0,011^\#$	$0,277 \pm 0,028^*$ $0,163 \pm 0,019^\#$	$0,326 \pm 0,037^*$ $0,198 \pm 0,020^\#$
Смешанная (n = 12)	Легкое	3	$0,196 \pm 0,022^*$ $0,084 \pm 0,013^\#$	$0,278 \pm 0,029^*$ $0,154 \pm 0,021^\#$	$0,247 \pm 0,026^*$ $0,162 \pm 0,021^\#$
	Средней тяжести	4	$0,223 \pm 0,025^*$ $0,112 \pm 0,014^\#$	$0,296 \pm 0,037^*$ $0,131 \pm 0,018^\#$	$0,285 \pm 0,033^*$ $0,182 \pm 0,028^\#$
	Тяжелое	5	$0,273 \pm 0,025^*$ $0,127 \pm 0,020^\#$	$0,326 \pm 0,040^*$ $0,174 \pm 0,021^\#$	$0,303 \pm 0,035^*$ $0,188 \pm 0,023^\#$
Атоническая (n = 26)	Легкое	6	$0,053 \pm 0,009^*$ $0,024 \pm 0,006^\#$	$0,088 \pm 0,011^*$ $0,049 \pm 0,008^\#$	$0,276 \pm 0,027^*$ $0,159 \pm 0,020^\#$
	Средней тяжести	12	$0,078 \pm 0,013^*$ $0,040 \pm 0,007^\#$	$0,123 \pm 0,018^*$ $0,067 \pm 0,011^\#$	$0,291 \pm 0,034^*$ $0,167 \pm 0,022^\#$
	Тяжелое	8	$0,150 \pm 0,020^*$ $0,075 \pm 0,012^\#$	$0,164 \pm 0,026^*$ $0,089 \pm 0,015^\#$	$0,343 \pm 0,041^*$ $0,197 \pm 0,024^\#$
Здоровые дети (n = 25)			$0,028 \pm 0,004$	$0,023 \pm 0,003$	$0,035 \pm 0,007$

**Примечания:** В числителе — значения до проведения терапии, в знаменателе — после;  $Q_\phi$  — показатель иммунных антител, усл. ед.,  $Q_\phi = 0,0004-0,1236$  — отрицательная реакция,  $Q_\phi = 0,1237-0,1633$  — слабopоложительная,  $Q_\phi = 0,1634-0,6411$  — положительная,  $Q_\phi = 0,6412-1,4248$  — резко положительная;  $p < 0,05$ ; \* — по сравнению со здоровыми детьми, # — по сравнению с показателями после проведенной терапии.

установлено наростание аутоантител к антигенам трахеи и бронхов при среднетяжелом течении заболевания.

При тяжелом течении определяется нарастание аутоантител не только к липополисахаридным антигенам бронхов, но и к антигенам легочной ткани. Для смешанной формы БА соотношение аутоантител к исследуемым тканевым антигенам характеризуется практически равноценными значениями по всем бронхолегочным антигенам.

При атопической форме при легком и среднетяжелом течении определяется нарастание титров аутоантител к липополисахаридным антигенам бронхов и легочной ткани при отрицательных значениях к антигенам трахеи. При тяжелом течении заболевания имеет место нарастание титров антител к липополисахаридным антигенам трахеи, бронхов и особенно легочной ткани.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что иммунокорректирующая терапия по разработанному способу существенно снижает аутоиммунные реакции в бронхолегочной системе, в отдельных случаях приводя к их полному исчезновению. При этом эффект иммунокорректирующей терапии не зависел от клинической формы БА, удлинял период ремиссии у данной группы детей от 3 до 6 мес., способствовал уменьшению частоты развития рецидивов БА у данного контингента детей,

переводя тяжелое течение БА в среднетяжелое, а у некоторых больных — в легкое.

Иммунокорректирующая терапия способствовала восстановлению показателей, характеризующих иммунологический гомеостаз (табл. 2).

Наиболее отчетливый эффект отмечен по отношению к общей фракции системы комплемента, где при всех формах БА установлены нормальные значения показателей. Вследствие этого отмечена обратная динамика ЦИК и системы комплемента, хотя оба эти показателя несколько превышали физиологические значения. При анализе изменений фракций иммуноглобулинов установлено, что иммунокорректирующая терапия несущественно влияла на дефицит IgM, зато IgA и IgG восстанавливались до нормальных значений, IgE имели отчетливую тенденцию к снижению.

Разработанный способ иммунокорректирующей терапии, специфически направленный в отношении аутоиммунных нарушений, одновременно оказывает регуляторное воздействие на показатели иммунного гомеостаза детей, больных БА, индивидуализируя его для каждого конкретного ребенка, что позволяет избежать побочных эффектов при проведении разработанной иммунокорректирующей терапии.

## ВЫВОДЫ

У детей, больных БА независимо от формы и тяжести течения имеют место ауто-

Таблица 2

Иммунологические показатели у детей, больных БА, до и после иммунокорректирующей терапии (M ± m)

Клиническая форма БА	Комплемент, гем. ед.	ЦИК, усл. ед.	IgM, г/л	IgA, г/л	IgG, г/л	IgE, КЕ/л
Неатопическая (n = 31)	$\frac{67,51 \pm 1,26}{56,12 \pm 2,35}$	$\frac{191,43 \pm 5,36^*}{58,64 \pm 3,17}$	$\frac{1,20 \pm 0,02}{1,48 \pm 0,01}$	$\frac{1,58 \pm 0,01}{1,16 \pm 0,09}$	$\frac{8,87 \pm 1,14}{12,74 \pm 1,28}$	$\frac{84,74 \pm 4,58^*}{65,42 \pm 3,12}$
Смешанная (n = 12)	$\frac{84,66 \pm 3,77^*}{47,50 \pm 1,16}$	$\frac{192,75 \pm 6,14^*}{68,25 \pm 3,25}$	$\frac{1,25 \pm 0,10}{1,33 \pm 0,03}$	$\frac{1,42 \pm 0,05}{1,41 \pm 0,01}$	$\frac{8,83 \pm 1,22}{14,33 \pm 1,05}$	$\frac{149,25 \pm 5,19^*}{76,12 \pm 4,10}$
Атопическая (n = 26)	$\frac{74,73 \pm 2,66^*}{57,27 \pm 1,46}$	$\frac{182,42 \pm 4,27^*}{73,68 \pm 4,44}$	$\frac{1,50 \pm 0,26}{2,46 \pm 0,32^*}$	$\frac{2,48 \pm 0,13^*}{1,53 \pm 0,26}$	$\frac{9,34 \pm 0,92}{15,57 \pm 2,16}$	$\frac{279,03 \pm 6,26^*}{111,57 \pm 5,18}$
Здоровые дети (n = 25)	55,4 ± 3,2	30,2 ± 2,3	1,52 ± 0,04	1,2 ± 0,06	13,18 ± 0,38	53,34 ± 3,19

**Примечание:** в числителе — значения до проведения терапии; в знаменателе — после;  $p < 0,05$ ; \* — по сравнению со здоровыми детьми.

иммунные реакции в клеточно-тканевых структурах трахеи, бронхов и легочной ткани.

Препараты H<sub>1</sub>-блокаторов гистамина (тавегил и супрастин) по своей химической структуре способны к комплексации и осаждению из крови детей, больных БА, аутоантител к клеточно-тканевым структурам бронхолегочной системы.

Посхемная аутоиммунизация детей, больных БА, выделенными комплексами аутоан-

тител, выступающих в роли аутоантигенов, обеспечивает снятие аутоиммунных реакций в бронхолегочной системе путем ингибирующего действия вырабатываемых на них антиидиотипических антител.

Предлагаемая иммунокорректирующая терапия является высокоэффективной и перспективной, индивидуализированной к конкретному больному, исключает развитие побочных реакций и может быть использована в комплексной терапии БА у детей.

### СПИСОК ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. А.с. 1084025 СССР, МКИ<sup>5</sup> А 61 К 39/00. Способ получения тканевого аллергена для диагностики аутоаллергических процессов при хроническом тонзиллите / В. Д. Яковенко, А. Д. Базавлук, Г. П. Черкасс. — заяв. 11.10.82 ; опубл. 09.12.84, Бюлл. № 13.
2. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова. — М. : Медицинское информационное агентство, 2015. — 141 с.
3. Балаболкин И. И. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин // Педиатрия. — 2016. — № 4. — С. 131–135.
4. Баранаева Е. А. Бронхиальная астма у детей : учебно-методическое пособие / Е. А. Баранаева. — Минск : БГМУ, 2017. — 34 с.
5. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология антигистаминных средств и их влияние на качество жизни больных аллергическими заболеваниями / Ю. Б. Белоусов, В. П. Коморова, С. В. Моисеев // Клин. фарм. и терапия. — 2002. — Т. 11, № 2. — С. 48–52.
6. Гуцин И. С. Антагонисты H<sub>1</sub>-рецепторов как противоаллергические лекарственные средства (обзор) / И. С. Гуцин // Тер. архив. — 1997. — Т. 69, № 10. — С. 27–33.
7. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология : монография / Г. Н. Дранник. — М. : Медицинское информационное агенство, 2003. — 603 с.
8. Караулов А. В. Клиническая иммунология : монография / А. В. Караулова. — М. : Медицина, 2002. — 651 с.
9. Кишкун А. А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике : руководство / А. А. Кишкун. — М. : Медицинское информационное агенство, 2009. — 530 с.
10. Количественное определение антител в крови : методические рекомендации МЗ СССР, ГИС. им. Л. В. Тарасевича / сост. В. В. Квирикадзе [и др.]. — М., 1984. — С. 1–9.
11. Компендиум 2015 — лекарственные препараты : справочник / под ред. В. Н. Коваленко. — Киев : Морион, 2015. — 1408 с.
12. Кульберг А. Я. Регуляция иммунного ответа : монография / А. Я. Кульберг. — М. : Медицина, 1986. — 223 с.
13. Минина Е. С. Бронхиальная астма у детей: особенности лечения и реабилитации : монография / Е. С. Минина, В. И. Новикова. — Витебск : ВГМУ, 2017. — 275 с.
14. Резникова Л. С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях / Л. С. Резникова. — М. : Медицина, 1967. — 272 с.
15. Чернуский В. Г. Комплексная оценка влияния отдельных иммунологических показателей на патогенез бронхиальной астмы у детей / В. Г. Чернуский // Медицинские новости. — 2014. — № 8. — С. 57–60.
16. Haskova V. Navy lpusut stanoveni eirkulujuseh serech / I. Haskova, I. Leslik Metl // Cas. Lek. Cesk. — 1977. — Vol. 116, № 14. — P. 436–437.