

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 сенсibilизированных 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⁻¹ 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 H₁-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 γ -глобулинов, в то время как со стороны альбуминов, α - и β -глобулиновых фракций количественные изменения были несущественными.

Исследование осадка сывороточных белков показало, что по иммунологической характе-

ристике они преимущественно представляли соответствующие аутоантитела и реакины, 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_ϕ) 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_ϕ — 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 нарастание 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 H₁-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 ИСПОЛЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. А.с. 1084025 СССР, МКИ⁵ 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 H₁-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.