

Лазарева
Анна Михайловна

Сравнительная характеристика микробиологических, иммунологических и
метаболических показателей различных клинико-патогенетических вариантов
респираторной аллергии

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология,
медицинские науки

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Красноярск-2020

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте медицинских проблем Севера – обособленном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Смирнова Светлана Витальевна**

Официальные оппоненты:

Куртасова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федоскова Татьяна Германовна, доктор медицинских наук, зав. лабораторией молекулярных механизмов федерального государственного бюджетного учреждения "Государственный научный центр "Институт иммунологии" федерального медико-биологического агентства, г. Москва

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), г. Томск.

Защита состоится «21» мая 2020 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.001.01 по адресу: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИФКИ и на сайте <http://niikim.ru/ru/диссовет/объявления>-диссовета

Автореферат разослан _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Облеухова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Аллергический риносинусит (АР) и бронхиальная астма (БА) – это основные клинические проявления респираторной аллергии. Частота встречаемости аллергического риносинусита у больных БА колеблется от 80% до 90%. Между аллергическим ринитом и бронхиальной астмой существует тесная связь, этому вопросу посвящен основанный на принципах доказательной медицины документ ВОЗ «Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)», опубликованный в 2001 г. Общность механизмов воспаления и общий генетический фон дают основание рассматривать бронхиальную астму и аллергический ринит как единую болезнь респираторного тракта (one way, one disease, allergic rhinobronchitis) (J. Bousquet, 2018 ; Никифорова Г.Н., Федоскова Т.Г., Свистушкин В.М., 2018; Климов, В.В., 2017).

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом полипов, состоящих преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами или нейтрофилами. Полипозный риносинусит нередко сочетается с бронхиальной астмой (29-35%), (Чучалин А.Г., 2017; Пискунов Г.З., 2019;). Особым патогенетическим вариантом бронхиальной астмы является аспириновая астма, которая входит в состав классического клинического симптомокомплекса – астматической триады (АТ), включающей в себя полипозный риносинусит, непереносимость ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, бронхиальную астму. Бронхиальная астма у таких пациентов довольно часто развивается после оперативного лечения полипозного риносинусита – полипотомии. Таким образом, полипозный риносинусит можно рассматривать как манифестацию астматической триады, который на определенном этапе является неразвернутой астматической триадой.

По данным литературы исследования, посвященные изучению иммунопатогенеза риносинуситов и бронхиальной астмы, в основном рассматривают их с позиции коморбидности (Черняк Б.А., 2018; Simon R.A., 2016).

Таким образом, механизмы, приводящие к развитию респираторной аллергии, как единой болезни респираторного тракта, окончательно не изучены, что указывает на необходимость проведения сравнительного анализа иммунологических, микробиологических и показателей внутриклеточного метаболизма лимфоцитов при респираторной атопии и псевдоатопии в зависимости от уровня аллергического поражения респираторного тракта с целью выявления маркеров прогрессирования патологии.

Цель исследования

На основании полученных данных о микробиоценозе слизистой оболочки носа, состоянии клеточного и гуморального звеньев иммунитета и внутриклеточного метаболизма лимфоцитов выделить дифференциально-диагностические показатели респираторной аллергии в зависимости от генеза воспаления и уровня поражения респираторного тракта.

Задачи исследования

1. Изучить количественный и качественный состав микрофлоры слизистой оболочки носа в зависимости от генеза аллергического воспаления и уровня поражения респираторного тракта.
2. Провести сравнительный анализ показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета в зависимости от генеза аллергического воспаления и уровня поражения респираторного тракта.
3. Изучить концентрацию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , IFN- γ) в назальных смывах и сыворотке крови и выявить приоритетный характер иммунного реагирования в зависимости от генеза аллергического воспаления и уровня поражения респираторного тракта.
4. Оценить функциональную активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов и установить особенности внутриклеточного метаболизма в зависимости от генеза аллергического воспаления и уровня поражения респираторного тракта.
5. Провести корреляционный и нейросетевой анализ микробиологических, иммунологических, метаболических показателей при атопии и псевдоатопии в зависимости от уровня поражения респираторного тракта.

Научная новизна исследования

Впервые установлено нарушение микробиоценоза слизистой оболочки носа в зависимости от уровня поражения и генеза воспаления респираторного тракта при атопии и псевдоатопии. Отличием для риносинуситов стало увеличение семейства *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* и снижение концентрации *Staphylococcus hominis* при АР относительно ПРС. В группе атопической бронхиальной астмой (АБА) увеличено содержание *Enterococcus* относительно АТ и АР. Увеличение численности бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* на слизистой характеризует дисбактериоз, акцентируя значимость этих семейств в инициации аллергической патологии верхних и нижних дыхательных путей.

Впервые на основании изучения показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета, концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в периферической крови и назальных смывах установлен приоритетный характер иммунного реагирования в зависимости от генеза воспаления и уровня поражения респираторного тракта при атопии и псевдоатопии. Атопический риносинусит и атопическая бронхиальная астма, а также полипозный риносинусит и астматическая триада характеризуются разнонаправленными

иммунопатологическими изменениями: при атопии (АР и АБА) наблюдалась девиация в сторону Th2-лимфоцитов, при псевдоатопии (ПРС и АТ) – Th1-клеток.

Впервые установлены изменения активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах крови в зависимости от генеза воспаления и уровня поражения респираторного тракта при атопии и псевдоатопии. При атопическом риносинусите и атопической бронхиальной астме определено усиление пластических процессов, а при полипозном риносинусите и астматической триаде – активизация пластических и энергетических процессов (активность ниже при АТ). При патологии верхнего и нижнего отделов респираторного тракта, независимо от генеза аллергического воспаления установлена низкая концентрация ферментов НАДФ-ГДГ и НАДН-ЛДГ.

Впервые с помощью нейросетевого анализа установлены дифференциально-диагностические маркеры респираторной атопии и псевдоатопии в зависимости от генеза воспаления и уровня поражения респираторного тракта. При респираторной атопии наибольшую значимость имеют: относительное количество клеток CD19⁺, CD4⁺ и С3d; активность ферментов НАДФ-МДГ, Г6ФДГ, НАД-ЛДГ. При респираторной псевдоатопии (ПРС и АТ) наиболее информативными являются: количество CD16⁺-клеток и концентрация IL-4 в сыворотке крови, а также активность ферментов НАДФ-ГДГ, НАД-ГДГ, НАДФ-ИЦДГ, НАД-ИЦДГ. Нейросетевой анализ подтвердил значимость иммунологических показателей и активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов крови в развитии и прогрессировании аллергического воспаления респираторного тракта.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в углублении знаний об иммунопатогенезе атопического риносинусита и атопической бронхиальной астмы, полипозного риносинусита и астматической триады на основании изучения микробиоценоза слизистой оболочки носа, иммунологических показателей, внутриклеточного метаболизма лимфоцитов крови. Результаты, полученные при комплексном исследовании, расширяют представления об иммунометаболических нарушениях при атопии и псевдоатопии в зависимости от генеза воспаления и уровня поражения респираторного тракта.

Практическая значимость работы состоит в установлении дифференциально-диагностических маркеров атопии и псевдоатопии, отражающих состояние назального микробиоценоза, приоритетную направленность иммунного реагирования и активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов при различном генезе воспаления и уровне поражения респираторного тракта.

С целью прогнозирования формирования развернутой астматической триады после полипотомии у больных полипозном риносинуситом, рекомендуется определение активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов: глутаматдегидрогеназы (НАДФ-ГДГ) и лактатдегидрогеназы (НАДН-ЛДГ). Получен патент на изобретение RU 2679414. «Способ прогнозирования формирования развернутой астматической триады после полипотомии у больных полипозным риносинуситом».

Положения, выносимые на защиту

1. Микробный пейзаж слизистой оболочки носа в зависимости от генеза аллергического воспаления и уровня поражения респираторного тракта характеризуется дисбиотическими нарушениями видового состава бактериальной микрофлоры.

2. Иммунологическая реактивность в зависимости от генеза аллергического воспаления и уровня поражения респираторного тракта проявляется разнонаправленным дисбалансом иммунного ответа: при atopическом риносинусите и atopической бронхиальной астме – девиация в сторону гуморальных механизмов, при полипозном риносинусите и астматической триаде – клеточных механизмов.

3. Активность внутриклеточных ферментов в лимфоцитах крови в зависимости от генеза аллергического воспаления и уровня поражения респираторного тракта характеризуется нарушением энергетических и пластических процессов, происходящих на фоне дисбаланса иммунной системы: при atopическом риносинусите и atopической бронхиальной астме – активизация пластических процессов, а при полипозном риносинусите и астматической триаде – усиление пластических и энергетических процессов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей оториноларингологов, аллергологов-иммунологов, терапевтов, «НИИ медицинских проблем Севера», ООО «Декамед», а также используются в учебном процессе НИИ МПС при подготовке ординаторов и аспирантов, в Сибирском клиническом центре ФМБА России, клинике «Доктор».

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XII, XIII, XIV, XV научно-практических конференциях молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 гг.), на XXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2014), на XV Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2015 г.), II Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» (г. Новосибирск, 2015 г.), 18-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (г. Абакан, 2015 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни иммунологии в Сибири» (г. Новосибирск, 2015 г.), European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress (Barcelona, 2015 г.; Munich, 2018), Конкурсе-конференции молодых ученых Красноярского научного центра СО РАН (г. Красноярск, 2016, 2017 гг.), конференции, посвященной 70-летию ФМБА России «Фундаментальные и прикладные аспекты биотехнологии и иммунофармакологии» (Санкт-Петербург, 2017); на Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению»

(Москва, 2018), 20th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence, (Nantes, France, 2018); ERS International Congress (Paris, France, 2018; Madrid, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 28 научных работы, в том числе 8 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, получен патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», собственных результатов исследования, отраженных в четырех главах, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками и 12 таблицами. Список литературы содержит 204 источника, в том числе 122 работ отечественных и 103 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследование больных и набор материала проводились в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленном подразделении Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера в ЛОР-отделении и лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии (заведующий лабораторией – проф. Савченко А.А.) с 2013 по 2016 год в рамках основной тематики: тема 001 «Изучение распространенности и механизмов развития иммунометаболических нарушений у населения Сибири» (№ гос.рег.01201351110).

Объектом изучения были больные респираторной атопией (атопическим риносинуситом, атопической бронхиальной астмой) и псевдоатопией (полипозным риносинуситом, астматической триадой), а также практически здоровые (контрольная группа). Все больные соответствовали критериям включения/исключения.

Критерии включения больных в исследование:

1. Наличие клинически подтвержденного полипозного риносинусита, атопического риносинусита, астматической триады и атопической бронхиальной астмы.
2. Возраст от 18 до 66 лет.
3. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний.
2. Обострение сопутствующих хронических заболеваний.
3. Наличие доброкачественных и злокачественных опухолей, сахарного диабета, системных и психических заболеваний.

4. Беременность и лактация.
5. Алкоголизм и/или наркомания.

Исследование проводилось в три этапа.

1 этап. Анализ клинико-anamnestических данных

1.2. Характеристика обследованных

Диагностика больных респираторной атопией (атопического риносинусита, атопической бронхиальной астмы) и псевдоатопией (полипозного риносинусита и астматической триады) основывалась на комплексном обследовании оториноларингологом и аллергологом-иммунологом. При постановке диагноза использованы стандартные общеклинические методы и методы специфической аллергологической диагностики. Диагностика БА проводилась согласно критериям GINA (2014). Для диагностики риносинуситов использовались следующие методы: передняя риноскопия; рентгенография придаточных пазух носа. В структуре изученной патологии выделены четыре группы: 1 – полипозный риносинусит (ПРС, n=68); 2 – атопический риносинусит (АР, n=28); 3 – астматическая триада (АТ, n=28); 4 – атопическая бронхиальная астма (АБА, n=28). Группу контроля составили практически здоровые (5 группа, n=209).

2 этап. Лабораторное обследование больных респираторной атопией и псевдоатопией в зависимости от уровня поражения респираторного тракта, включающее оценку назального микробиоценоза, концентрацию лимфоцитов и их субпопуляций, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, цитокинов, активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов.

3 этап. Сравнительный анализ микробиологических, иммунологических, метаболических показателей у больных респираторной атопией и псевдоатопией в зависимости от уровня поражения респираторного тракта, корреляционный и нейросетевой анализ.

Иммунологические методы исследования. В качестве материала для лабораторного исследования использовалась венозная кровь, назальные смывы и посевы со слизистой оболочки носа.

1. Исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов проводилось методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ на проточном 5-параметровом цитометре FC-500 (Beckman Coulter, USA).

2. Концентрация иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE, sIgA,) в сыворотке крови оценивалась методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

3. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «DIA.METRA CIC-C1 и CIC-C3D» (Италия).

4. Концентрация цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN γ) в сыворотке крови и назальных смывах определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

5. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови оценивалась билюминесцентным методом (Савченко А.А., 1989, 1991).

Микробиологические методы исследования. Выделение микроорганизмов проводили на питательных дифференциально-диагностических средах методом секторов.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с помощью статистических пакетов прикладных программ Statistica 7.0 с использованием следующих методик: непараметрического критерия Манна-Уитни, расчета обобщающих коэффициентов по критерию Стьюдента: медиана (Me и C_{25} , C_{75} перцентилей), усредненного показателя и ошибки средней (m). Для исследования корреляционных взаимосвязей использовали метод корреляционного анализа Спирмена. Уровень статистической значимости принимали при $p \leq 0,05$. Для определения наиболее значимых микробиологических, иммунологических и метаболических показателей респираторной атопии и псевдоатопии применили корреляционный и нейросетевой анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведено исследование качественного и количественного состава микрофлоры слизистой оболочки носа в зависимости от генеза воспаления и уровня поражения респираторного тракта. Количество микрофлоры, не требующей коррекции — это 10^3 КОЕ. В группах ПРС, АР, АТ и АБА обнаружено значительное преобладание микроорганизмов, принадлежащих к роду *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Enterobacteriaceae* относительно контроля. Микроорганизмов рода *Enterococcus* при ПРС, как и в группе контроля, не обнаружено, тогда как при АР, АТ и АБА их концентрация выше нормы. При этом в группе АБА статистически значимо выше относительно АТ. В группах ПРС, АР и АБА выявлено повышение количества бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Статистически значимое межгрупповое отличие — это высокое содержание *Enterobacteriaceae* при АР относительно ПРС и микроорганизмов рода *Enterococcus* в группе АБА относительно АТ.

Таблица 1– Состав микрофлоры слизистой оболочки носа при различном генезе воспаления и уровне и поражения респираторного тракта, Ме (С₂₅-С₇₅)

| Показатели (КОЕ/мл) | Контроль, n=209 (1) | ПРС, n=68 (2) | АТ, n=37 (3) | АР, n=27 (4) | АБА, n=42 (5) |
|--------------------------------|------------------------|---|--|--|---|
| <i>Staphylococcus spp.</i> | 10000 (1000 -10110) | 516000 (20000-863000) P ₁ <0,001 | 1000000 (500000-50000000) P ₁ <0,001 | 100000 (52500-25050000) P ₁ =0,05 | 5000000 (1000000-100000000) P ₁ <0,001 |
| <i>Streptococcus spp.</i> | 1000 (550-1000) | 1000000 (500000-8000000) P ₁ <0,001 | 500000 (50000-50000000) P ₁ <0,001 | 50050000 (100000-100000000) P ₁ =0,03 | 100000000 (10000000-500000000) P ₁ <0,001 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 0(0-0) | 0(0-0) | 1000 (1000-1000) P _{1,2} <0,001 | 5050 (100-10000) P _{1,2} <0,001 | 50000 (10000-500000) P _{1,2,3} <0,001 |
| <i>Enterobacteriaceae spp.</i> | 1000 (100-10000) | 100000 (100000-100000) P ₁ <0,001 | 10000 (1000-500000) | 27500000 (5000000-50000000) P _{1,2} =0,02 | 27500000 (1000000-50000000) P ₁ <0,001 |
| Общее количество | 15780 (1000-20800) | 2183250 (1046600-6148500) P ₁ <0,001 | 2104000 (1011000-00000000) P ₁ <0,001 | 102605050 (5200100-200010000) P ₁ =0,02 | 278006000 (105001000-511000000) P ₁ <0,001 |

Примечание. Статистически достоверные различия: P₁-с группой контроля; P₂-с группой ПРС; P₃-с группой АТ; P₄-с группой АР.

При изучении клеточного звена иммунитета при ПРС и АР относительно контроля получены следующие результаты: повышено количество лейкоцитов и содержание CD19⁺-клеток (Таблица 2, 3). Определено, что при обеих формах риносинуситов снижено относительное количество CD3⁺-клеток, абсолютное и относительное количество CD4⁺-лимфоцитов относительно контроля. Сравнение показателей клеточного звена иммунитета в группах ПРС и АР не обнаружило достоверных различий. В группе АТ и АБА повышено количество лейкоцитов и относительное содержание CD8⁺-клеток. Сравнительный анализ показателей клеточного звена иммунитета показал уменьшение относительного количества CD3⁺- и CD4⁺- на фоне увеличения количества CD16⁺ - и CD19⁺-клеток в группе ПРС относительно группы АТ. При анализе показателей клеточного звена иммунитета выявлено увеличение относительного количества CD19⁺-клеток в группе АР относительно группы АБА.

Изучение гуморального звена иммунитета больных ПРС показало увеличение концентрации С3d и снижение концентрации sIgA относительно показателей контрольной группы (таб.3). Содержание CD19⁺-клеток повышено при АР и ПРС как относительно контроля, так и относительно обеих форм БА. Концентрация sIgA снижена во всех группах больных относительно контроля. Однако, в группе АР она статистически значимо выше, чем в группах ПРС и АБА. Содержание ЦИК–С1q увеличено в группе АР относительно ПРС. Концентрации ЦИК–С3d выше в группах ПРС, АТ и АБА относительно контроля. В группе ПРС по сравнению с АТ выявила повышение фагоцитарного числа и концентрации sIgA в назальных смывах.

Таблица 2–Показатели клеточного звена иммунитета в зависимости от уровня поражения респираторного тракта, Ме (С₂₅-С₇₅)

| Показатели | Здоровые, n=209 | ПРС, n=64 | АТ, n=37 | АР, n=27 | АБА, n=42 |
|--|---------------------|--|--|--|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Лейкоциты (10 ⁹ /л) | 5,25 (4-6,25) | 6,50 (4,75-8,50) p ₁ <0,001 | 6,55 (5,50-8,05) p ₁ =0,007 | 6,50 (5,00-8,40) | 6,55 (5,30-8,00) p ₁ <0,001 |
| Лимфоциты (%) | 40,0 (35,0-47,0) | 32,0 (19,0-44,0) p ₁ <0,001 | 28,0 (24,5-40,5) p ₁ <0,001 | 32,0 (19,0-39,0) p ₁ <0,001 | 28,0 (23,0-39,0) p ₁ <0,001 |
| CD3 ⁺ (%) | 69,0 (64,0-76,1) | 63,0 (57,0-74,0) p ₁ =0,003 | 69,5 (65,0-78,0) p ₂ =0,006 | 64,0 (63,0-69,0) p ₁ =0,02 | 68,0 (63,0-74,4) |
| CD4 ⁺ (%) | 42,4 (35,7-47,3) | 36,0 (27,0-42,0) p ₁ <0,001 | 43,0 (32,0-48,0) p ₂ =0,03 | 38,5 (31,0-41,0) p ₁ =0,02 | 37,6 (32,0-45,0) |
| CD4 ⁺ (10 ⁹ /л) | 0,80 (0,64-1,19) | 0,69 (0,42-0,87) P ₁ <0,001 | 0,84 (0,55-1,27) | 0,65 (0,49-0,80) p ₁ =0,02 | 0,63 (0,43-1,25) |
| CD8 ⁺ (%) | 26,0 (22,4-30,7) | 27,50 (22,0-35,0) | 29,5 (25,0-35,0) p ₁ =0,02 | 29,0 (23,0-33,0) | 31,0 (24,0-36,0) p ₁ =0,02 |
| CD16 ⁺ (%) | 15,5 (11,0-20,0) | 18,0 (9,0-23,0) | 13,0 (11,0-16,0) p ₂ =0,04 | 16,2 (14,0-21,0) | 16,0 (12,0-22,0) |
| CD16 ⁺ (10 ⁹ /л) | 0,31 (0,19-0,45) | 0,34 (0,18-0,55) | 0,21 (0,16-0,34) p ₁ =0,05 | 0,26 (0,17-0,49) | 0,28 (0,21-0,54) |

Примечание. Статистически достоверные различия: p₁-с группой контроля; p₂-с группой ПРС; p₃-с группой АТ; p₄-с группой АР.

Таблица 3 – Показатели гуморального звена иммунитета в зависимости от уровня поражения респираторного тракта, Ме (C₂₅-C₇₅)

| Показатели | Здоровые, n=209 | ПРС, n=64 | АТ, n=37 | АР, n=27 | АБА, n=42 |
|--|------------------------|--|---|---|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| CD19 ⁺ (%) | 14,0 (10,8-18,5) | 18,0 (12,0-21,0) | 12,0 (9,0-16,0) p ₂ =0,004 | 17,0 (14,0-19,0) p ₁ <0,001 | 14,0 (10,5-17,0) p ₄ =0,007 |
| CD19 ⁺ (10 ⁹ /л) | 0,30 (0,19-0,43) | 0,35 (0,19-0,54) p ₁ <0,001 | 0,23 (0,20-0,26) | 0,25 (0,22-0,39) | 0,23 (0,19-0,30) |
| IgA(г/л) | 1,65 (0,78-3,07) | 1,76 (1,09-2,55) | 2,00 (1,50-2,20) | 1,77 (1,19-2,83) | 2,00 (1,40-2,40) |
| IgM(г/л) | 1,37 (0,44-3,34) | 1,30 (0,91-1,92) | 1,20 (1,00-1,40) | 1,77 (1,19-2,83) | 0,80 (0,50-1,40) |
| IgG(г/л) | 12,79 (5,21-20,80) | 11,15 (7,20-13,41) | 9,90 (8,10-11,99) | 1,35 (1,10-1,60) | 10,10 (6,90-12,40) |
| sIgA МЕ/мл (назальные смывы) | 20,00 (10,00-47,00) | 3,20 (0,45-12,30) p ₁ =0,03 | 0,10 (0,10-0,10) p ₁ <0,001 | 10,40 (7,20-13,00) P ₂ <0,001 | 0,10 (0,10-0,10) p ₄ <0,001 |
| Clq | 1,7 (0,10-3,00) | 2,10 (1,80-2,70) | 2,00 (1,45-3,45) | 73,00 (17,75-144,00) p ₂ =0,03 | 2,00 (1,60-2,30) |
| C3d | 6,00 (3,00-9,00) | 14,30 (10,50-33,60) p ₁ =0,02 | 21,60 (14,80-31,40) p ₁ <0,001 | 1,60 (1,60-1,60) | 12,60 (7,00-23,50) p ₁ <0,001 |
| Фагоцитарное число | 4,9 (4,10-6,70) | 8,40 (4,50-9,20) | 4,80 (3,20-5,30) p ₂ =0,05 | 15,00 (8,00-34,00) p ₁ <0,001 | 4,50 (4,00-6,00) |

Примечание. Статистически достоверные различия: p₁-с группой контроля; p₂-с группой ПРС; p₃-с группой АТ; p₄-с группой АР.

Оценка системного и местного уровня цитокинов в группе ПРС относительно контроля показала высокое количество IL-2 и IFN- γ в сыворотке и назальных смывах, IL-6, IL-10 только в сыворотке крови и сниженную концентрацию IL-4 в сыворотке крови. В группе АР установлена сниженная концентрация IFN- γ и TNF α в сыворотке крови и высокое содержание IL-4 относительно контроля, что характеризует Th2 поляризацию иммунного ответа. В группе ПРС относительно АР повышены концентрации IFN- γ и TNF α в сыворотке крови, что свидетельствует об активации Th1-профиля лимфоцитов (Таблица 10,11). Анализ системного и местного уровня цитокинов в группах больных БА (АТ и АБА) показал, что концентрации IL-2, IL-4, IFN- γ , TNF α были повышены, а содержание IL-6 снижено сыворотке крови относительно контроля. Сравнение уровня цитокинов в группах АТ и АБА обнаружило статистически значимые различия. Так, в группе АТ относительно АБА снижена системная и местная концентрация IL-4 повышено содержание IFN- γ и TNF α в сыворотке крови. В группе АБА содержание IL-2, IFN- γ и TNF α в сыворотке крови выше относительно АР и группы контроля, а концентрация IL-4 выше относительно группы контроля, но ниже, чем при АР. Сравнительный анализ концентрации цитокинов при АТ и ПРС показал повышенный уровень IL-4, IFN- γ и TNF α и низкое содержание IL-6 в сыворотке крови.

Исследование НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови в группах АР, ПРС, АБА и АТ выявило увеличение уровня Г6ФДГ – фермента пентозофосфатного цикла, уровней МДГ, НАД-ФМДГ и НАДН-МДГ относительно контроля ($P < 0,05$). В результате повышается уровень пентозофосфатного пути окисления глюкозы (ключевой и иницирующий фермент пентозофосфатного пути – Г6ФДГ), следовательно, активированы реакции макромолекулярного синтеза, нуждающиеся в НАДФН и рибозо-5-фосфате. Также в группах АР, ПРС, АБА и АТ наблюдается активация цикла трикарбоновых кислот, являющегося конечным путем окисления углеводов, белков и липидов и поставляющего водородные эквиваленты в дыхательную цепь (повышение уровня активности НАД- и НАДН-МДГ).

Таблица 4 – Показатели концентрации цитокинов в сыворотке крови в зависимости от генеза воспаления и уровня поражения респираторного тракта, Me (C₂₅-C₇₅)

| Показатели (пг/мл) | Здоровые, n=209 | ПРС, n=64 | АТ, n=37 | АР, n=27 | АБА, n=42 |
|-----------------------|----------------------|--|---|--|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| IL-2 | 1,45 (0,10-4,05) | 6,00 (0,10-30,00) p ₁ = 0,04 | 7,25 (6,33-15,22) p ₁ <0,001 | 0,10 (0,10-0,30) | 7,40 (6,70-7,90) p ₁ <0,001 |
| IL-4 | 4,80 (1,70-8,50) | 0,10 (0,10-7,75) p ₁ <0,001 | 7,60 (6,30-13,07) p _{1,2} <0,001 | 9,10 (8,50-12,50) p _{1,2} <0,001 | 8,40 (8,30-8,60) p ₁ <0,001 p ₃ =0,006 |
| IL-6 | 1,30 (0,10-2,10) | 6,60 (0,10-21,05) p ₁ <0,001 | 0,10 (0,10-0,10) p ₁ =0,003 p ₂ <0,001 | 7,20 (6,30-15,60) p _{1,2} <0,001 | 0,10 (0,10-2,10) |
| IL-10 | 3,50 (0,80-5,40) | 9,05 (5,25-13,90) p ₁ = 0,002 | 5,95 (3,50-7,40) p ₁ = 0,03 | 0,10 (0,10-0,10) | 1,95 (0,30-7,30) |
| IFN-γ | 0,10 (0,10-0,10) | 29,10 (18,40-209,60) p ₁ <0,001 | 39,20 (29,40-320,00) p _{1,2} <0,001 | 0,10 (0,10-1,00) p _{1,2} <0,001 | 31,00 (27,00-37,60) p _{1,4} <0,001 p ₃ =0,008 |
| TNF-α | 7,25 (0,90-27,70) | 17,80 (0,10-27,80) | 44,00 (32,20-45,30) p ₁ <0,001 p ₂ =0,02 | 2,50 (0,00-15,00) p ₁ =0,05 p ₂ =0,04 | 17,80 (13,60-36,40) p ₄ =0,03 |

Примечание. Статистически достоверные различия: p₁-с группой контроля; p₂-с группой ПРС; p₃-с группой АТ; p₄-с группой АР.

Таблица 5– Показатели концентрации цитокинов в назальных смывах в зависимости от генеза воспаления и уровня поражения респираторного тракта, Ме (С₂₅-С₇₅)

| Показатели (пг/мл) | Здоровые, n=209 | ПРС, n=64 | АТ, n=37 | АР, n=27 | АБА, n=42 |
|-----------------------|---------------------|--|---|--|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| IL-2 | 0,10 (0,10-0,10) | 8,40 (0,10-10,75) p ₁ <0,001 | 8,10 (7,80-8,80) p ₁ <0,001 | 0,10 (0,10-0,20) | 8,20 (7,80-8,60) p ₁ <0,001 |
| IL-4 | 2,00 (0,10-8,00) | 0,10 (0,10-9,75) | 4,50 (0,55-17,00) | 10,75 (9,00-11,15) p ₁ <0,001 | 11,20 (10,80-11,50) p ₁ <0,001, p ₃ =0,04 |
| IL-6 | 0,10 (0,10-3,50) | 3,00 (0,10-10,00) | 0,10 (0,10-2,60) | 3,00 (0,00-4,40) | 0,10 (0,10-3,25) |
| IL-10 | 0,10 (0,10-0,20) | 8,80 (1,15-11,60) | 13,55 (10,70-18,00) | 0,10 (0,10-0,20) | 15,70 (13,70-23,00) |
| IFN-γ | 0,10 (0,10-0,10) | 30,20 (0,10-31,00) p ₁ =0,006 | 31,20 (28,80-33,50) p ₁ <0,001 | 2,50 (0,00-27,50) | 29,60 (28,00-32,20) p ₁ <0,001 |

Примечание. Статистически достоверные различия: p₁-с группой контроля; p₂-с группой ПРС; p₃-с группой АТ; p₄- с группой АР.

При этом, в группе АР по сравнению с контролем увеличена активность аэробной ЛДГ ($P < 0,001$), фермента, характеризующего способность клеток метаболизировать лактат. Таким образом, при АР, в лимфоцитах крови, в большей степени активизируются энергетические процессы. Метаболические особенности лимфоцитов крови в группе АБА характеризуются активацией обменных процессов.

При увеличении уровня Г6ФДГ происходит снижение оттока глюкозы на гликолиз, но при этом активируется анаэробное окисление глюкозы в гликолизе и образуются пируват и НАДН вследствие повышения НАДН-ЛДГ, что позволяет предположить активацию процессов гликолиза (Куртасова Л.М., 2018). При этом происходит увеличение активности НАДН-МДГ, которая регулирует приток продуктов аминокислотного обмена на реакции цикла Кребса способствуя активации ЦТК. Также наблюдается увеличение уровня как НАДФ-ГДГ, так и НАДН-ГДГ, вспомогательных ферментов, участвующих в катаболизме и анаболизме аминокислот. Повышение НАДН-ГДГ одновременно с повышением содержания НАД-ГДГ также можно рассматривать как активизацию аминокислотного обмена и как следствие – усиление пластических процессов в группе АБА. Повышение концентрации фермента ГР может свидетельствовать об интенсификации антиоксидантных процессов в клетках. Таким образом, при АБА происходит активизация энергетических процессов при повышении антиоксидантной активности.

При ПРС в лимфоцитах крови при повышенном оттоке глюкозы в пентозофосфатный путь, уровень реакций гликолиза будет снижен. Вследствие этого снижается уровень анаэробной реакции ЛДГ, при которой регенерируется НАД⁺, необходимый для циклической гликолитической оксидоредуктации. Возникающее, вследствие этого, снижение субстратного наполнения реакций цикла Кребса, видимо, частично компенсируется повышением уровня малик-фермента, регулирующего липидный обмен и активности НАДН-МДГ, характеризующей увеличение потока продуктов катаболизма аминокислот на реакции цикла Кребса. При этом вследствие снижения уровня НАД-ИЦДГ активизации цикла трикарбоновых кислот не происходит. Таким образом, при ПРС, в лимфоцитах крови, происходит повышение пластических процессов при снижении энергетических. В группе АТ относительно АБА увеличено содержание Г6ФДГ и увеличение уровней НАДФ-МДГ, НАДН-МДГ, ГР и НАДН-ГДГ, при этом снижено содержание НАДН-ЛДГ ($P = 0,02$) и НАДФ-ГДГ. Также, происходит усиление антиоксидантной активности, вследствие повышения активности ГР ($P < 0,001$). Таким образом, при АТ наблюдается усиление аминокислотного катаболизма при торможении аэробного и активации анаэробного окисления.

ВЫВОДЫ

1. Все выделенные клинико-патогенетические варианты респираторной аллергии характеризуются повышенным количеством микробной флоры по сравнению с контролем. При атопии (АР, АБА) определено доминирование условно-патогенных микроорганизмов относительно псевдоатопии (ПРС, АТ). При АР увеличена концентрация семейства Enterobacteriaceae и Enterococcus и снижено количество Staphylococcus hominis относительно ПРС. При АБА увеличено содержание Enterococcus относительно АТ и АР. Увеличение численности бактерий семейства Enterobacteriaceae и Enterococcus акцентирует значимость этих семейств в инициации атопического воспаления верхних и нижних дыхательных путей.
2. Определены особенности показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета в зависимости от клинико-патогенетического варианта аллергии и уровня поражения респираторного тракта. При АР отмечается высокая концентрация sIgA и C1q относительно группы ПРС. При АР обнаружено увеличенное содержание В-клеток и sIgA и сниженное содержание Т-клеток относительно АБА. При ПРС выявлено повышенное количество НК-клеток и В-лимфоцитов и пониженное количество Т-лимфоцитов и Т-хелперов относительно АТ.
3. Определен дисбаланс концентрации цитокинов в зависимости от генеза воспаления и уровня поражения респираторного тракта. Для атопического риносинусита и атопической бронхиальной астмы характерна направленность иммунного ответа в сторону Th2-лимфоцитов и повышение концентрации IL-4 и IL-6. Полипозный риносинусит и астматическая триада характеризуются активацией Th1-лимфоцитов и повышением концентрации IFN- γ и IL-2. Для поражения нижних отделов характерна высокая системная и местная концентрация IL-4 и низкие системные концентрации IFN- γ и TNF α при АБА относительно АТ.
4. Установлены разнонаправленные изменения активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах крови в зависимости от генеза воспаления и уровня поражения респираторного тракта. В группах АР и АБА выявлено усиление пластических процессов (уровень активности ферментов возрастает при АБА), а при ПРС – активизация пластических и энергетических процессов (уровень активности снижается при АТ). При поражении верхнего отдела респираторного тракта (ПРС и АР) установлена низкая концентрация ферментов НАДФ-ГДГ и НАДН-ЛДГ, которая возрастает при бронхиальной астме, независимо от генеза воспаления.
5. Направленность иммунологических, метаболических и микробиологических взаимосвязей в зависимости от типа аллергического воспаления свидетельствует об общей иммунологической депрессии, выражающейся фенотипическим дисбалансом клеток иммунной системы и нарушением регуляторных механизмов на фоне дисбиоза слизистой оболочки носа. При АР и ПРС снижено количество положительных и отрицательных взаимосвязей, по мере прогрессирования патологии численность положительных

и отрицательных корреляций возрастает.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработан способ прогнозирования формирования развернутой астматической триады у больных полипозном риносинуситом после полипотомии, который можно использовать в практической работе оториноларингологов, аллергологов-иммунологов. Методика предусматривает исследование ферментативной активности лимфоцитов крови с помощью билюминесцентного метода. Определяют соотношение уровней активности ферментов глутаматдегидрогеназы (НАДФ-ГДГ) и лактатдегидрогеназы (НАДН-ЛДГ) у больных полипозным риносинуситом, при значении полученного показателя равном или более 5,4 прогнозируют формирования АТ после полипотомии, а при значении показателя менее 5,4 прогнозируют отсутствие формирования АТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах

1. Коленчукова, О.А. Иммунологическая реактивность и метаболическая активность лимфоцитов крови в зависимости от патогенетической формы аллергического риносинусита/ О.А. Коленчукова, С.В. Смирнова, А.М. Лаптева // **Российский аллергологический журнал.** – 2015. – №4. – С. 8-15.
2. Коленчукова, О.А. Особенности иммунологических и метаболических показателей при полипозном риносинусите/ О.А. Коленчукова, С .В. Смирнова, А.М. Лаптева // **Вестник оториноларингологии.** – 2015. – Т.80, № 6. – С.22-27.
3. Лаптева, А.М. Особенности иммунного статуса и назального микробиоценоза при полипозном риносинусите и астматической триаде/ А.М. Лаптева, О.А. Коленчукова, С.В. Смирнова // **Медицинская иммунология.** – 2016. – Т. 18, №6. – С.563-568.
4. Коленчукова, О.А. Количественный и качественный состав микрофлоры слизистой оболочки носа при полипозном риносинусите/ О.А. Коленчукова, С .В. Смирнова, А.М. Лаптева // **Инфекция и иммунитет.** – 2016. – Т. 6, № 4. – С.366-372.
5. Kolenchukova, O.A. Features of microbiocenosis of nose mucous membrane during atopic and polypous rhinosinusitis/ O.A. Kolenchukova, Smirnova, S.V., Lazareva, A.M. // **Zh. Mikrobiol. (Moscow).** – 2017 – No.1, P.67-73.
6. Лазарева А. М. Сравнительный анализ местной и системной концентрации цитокинов при полипозном риносинусите и развернутой астматической триаде. А.М. Лазарева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова // **Цитокины и воспаление** – 2017. – № 3. – С.45-47
7. Лазарева А. М. Особенности назальной микробиоты при респираторной атопии и псевдоатопии в зависимости от уровня поражения респираторного тракта. А.М. Лазарева, О.А. Коленчукова. С.В. Смирнова // **Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture** – 2019. – № 5-2. – С.62-68

8. Лазарева А. М. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета при респираторной аллергии в зависимости от генеза и уровня поражения респираторного тракта. А.М. Лазарева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова. // **Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture**– 2019. –№ 5. – С.81-87

Патент на изобретение по теме диссертации

9. Патент на изобретение RU 2679414. «Способ прогнозирования формирования развернутой астматической триады после полипотомии у больных полипозном риносинуситом» опубл.08.02.2019. Авторы: Коленчукова О.А., Смирнова С.В., Лазарева А.М.

Материалы конференций

10. Лаптева, А.М. Иммунологические особенности полипозного риносинусита/ А.М. Лаптева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова // Материалы XII научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск). – 2014. –№1. – С.49-50.

11. Лаптева, А.М. Особенности иммунного статуса и активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ у больных полипозным риносинуситом / А.М. Лаптева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова // Материалы XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания (г. Москва). – 2014. –№1. – С.132-133.

12. Лаптева, А.М. Особенности иммунологических показателей как маркеров формирования развернутой астматической триады/ А.М. Лаптева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни иммунологии в Сибири». – 2015. – С.69-70.

13. 10. Лаптева, А.М. Особенности иммунореактивности при полипозном риносинусите и астматической триаде / А.М. Лазарева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова // Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск). – 2015. – №1. – С.42-43.

14. Лаптева, А.М. Особенности внутриклеточного метаболизма лимфоцитов крови в зависимости от патогенетической формы аллергического риносинусита/ А.М. Лазарева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова // Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск). – 2015. – №1. – С.43-44.

15. Лаптева, А.М. Иммунометаболические изменения при полипозном риносинусите / А.М. Лазарева, О.А. Коленчукова, С.В. Смирнова // Материалы XV Всероссийского научного Форума с международным участием им. академ. В.И. Иоффе Дни иммунологии в Санкт-Петербурге, 1-4 июня 2015, СПб. - 2015. - Т.17, №S – С.214.

16. Лаптева, А.М. Особенности иммунного статуса и цитокинового профиля при астматической триаде / А.М. Лазарева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова //

Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. – 2015. – С.64-67.

17. Лазарева, А.М. Особенности назального микробиоценоза в зависимости от генеза аллергического воспаления респираторного тракта / А.М. Лазарева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова // Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск). – 2016. – №1. – С.57-58.

18. Лазарева, А.М. Иммунологические маркеры формирования развернутой астматической триады/ А.М. Лазарева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова // Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (г. Красноярск). – 2016. – №1. – С.59-61.

19. Лазарева, А.М. Особенности назального микробиоценоза при полипозном риносинусите и астматической триаде / А.М. Лазарева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова // Материалы Итоговой научно-практической конференции, посвященной 40-летию НИИ медицинских проблем Севера (г. Красноярск). – 2016. – №1. – С.60-61.

20. Лазарева А.М. Специфика иммунного статуса и назального микробиоценоза при развернутой астматической триаде/ А.М. Лазарева, С.В. Смирнова С.В.//Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 3. С. 129.

21. Коленчукова О.А. Фагоцитарная активность моноцитов крови в ответ на метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* у больных полипозным риносинуситом / О.А. Коленчукова., А.М. Лазарева, С.В. Смирнова, Н.И. Сарматова, К.Г. Добрецов // Материалы Всероссийской конференции “Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению” (г. Москва). – 2018. -Т.15 –№1. – С.47-49.

22. Tereshchenko, S.U. Effectiveness of various regimens of maintaining anti-inflammatory therapy in mild to moderate asthmatic children: results of the prospective multicenter randomized trial / Tereshchenko S., Smirnova S., Novitskii I., Nosova L., Lapteva L., Gorbacheva N, Lapteva A// XX world congress on rehabilitation in medicine and immunorehabilitation, New York (USA), April 26-29, 2014

23. Smirnova, S.V. Immune reactivity in allergic rhinosinusitis in association with its pathogenetic form / S.V. Smirnova, A.O. Kolenchukova, A.M. Lapteva, S.U. Tereshchenko // Allergy. – 2015. – Vol.70, №S101. – P.574.

24. Kolenchukova, O.A. Phagocytic activity of monocytes in patients with rhinosinusitis polypous / O.A. Kolenchukova, A.M. Lazareva, S.V. Smirnova, S.U. Tereshchenko, A.A. Barilo // Allergy. – 2018. – Vol. 73, №S105). – P. 757 (1505).

25. Smirnova, S.V. Peculiarities of cytokine concentration in patients with nasal polyposis and asthmatic triad / S.V. Smirnova, A. M. Lazareva, O. A. Kolenchukova // European Respiratory Journal, Supplement. – 2018 – Vol. 52. № S62. – PA4468; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4468

26. Kolenchukova O. Functional activities of blood phagocytes in polypous rhinosinusitis / O. Kolenchukova, S. Smirnova, A. Lazareva // European Respiratory Journal Sep 2019, 54 (suppl 63). – PA4397 – P.1195 DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4397

27. Лазарева, А.М. Иммунологические особенности респираторной атопии / А.М. Лазарева, О.А. Коленчукова, С.В. Смирнова, Добрецов К.Г. // Экспериментальная и научная оториноларингология. –2020. – Т.1 –№2. – С.6– 11.
28. Lazareva, A.M. Immunological features of respiratory atopy / A.M. Lazareva, O.A. Kolenchukova, S.V. Smirnova, K.G. Dobretsov // Experimental and scientific otorhinolaryngology. –2020. – Т.1 –№2. – С.12– 16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБА – атопическая бронхиальная астма
АГ – антиген
АПК – антиген-презентирующие клетки
АР – аллергическая риносинусопатия
АТ – астматическая триада
БА – бронхиальная астма
ПРС – полипозный риносинусит
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
АТ– Астматическая триада
ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
CD – Cluster of Differentiation
CD16⁺ – натуральные киллеры
CD19⁺ – В-лимфоциты
CD3⁺- Т-лимфоциты
CD4⁺ – Т-хелперы
CD8⁺– Т - цитотоксические/супрессоры
CD4⁺/ CD8⁺ –иммунорегуляторный индекс
ЕААСI - Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии
GINA - Global Initiative for Asthma
IFN- γ - интерферон γ
Ig E, A, M, G - иммуноглобулины E, A, M, G
LT – лейкотриены
Th – Т-хелперы
TNF α – фактор некроза опухоли- α
НК – натуральные, естественные киллеры
Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
Г3ФДГ– глюкозо-3-фосфатдегидрогеназа
НАД-ЛДГ – НАД-зависимая лактатдегидрогеназа
НАД-МДГ – НАД-зависимая малатдегидрогеназа
НАД-ГДГ – НАД-зависимая глутаматдегидрогеназа
НАД-ИЦДГ – НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа
НАДФ-ГДГ – НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа
НАДФ-ИЦДГ – НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа
НАДФ-МДГ – НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа (малик фермент)
НАДФН-ЛДГ - НАДФН-зависимая лактатдегидрогеназа
НАДН-МДГ – НАДН-зависимая малатдегидрогеназа
НАДН-ГДГ – НАДН-зависимая глутаматдегидрогеназа
НАДФН-ГДГ – НАДФН-зависимая глутаматдегидрогеназа
ГР – глутатионредуктаза